

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 105

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

TYMOME avec ERYTHROBLASTOPENIE DEFICIT IMMUNITAIRE
PLASMOCYTOSE MEDULLAIRE et PARAPROTEINE MONOCLONALE
à Propos d'une Observation

par

M^{elle} Marie-Claude **LASCHON**

Née le 11 Décembre 1947 à EU .76.

Présentée et Soutenue Publiquement le: **10 AVR. 1973**

Président: M. le Professeur. **LEMENAGER**



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

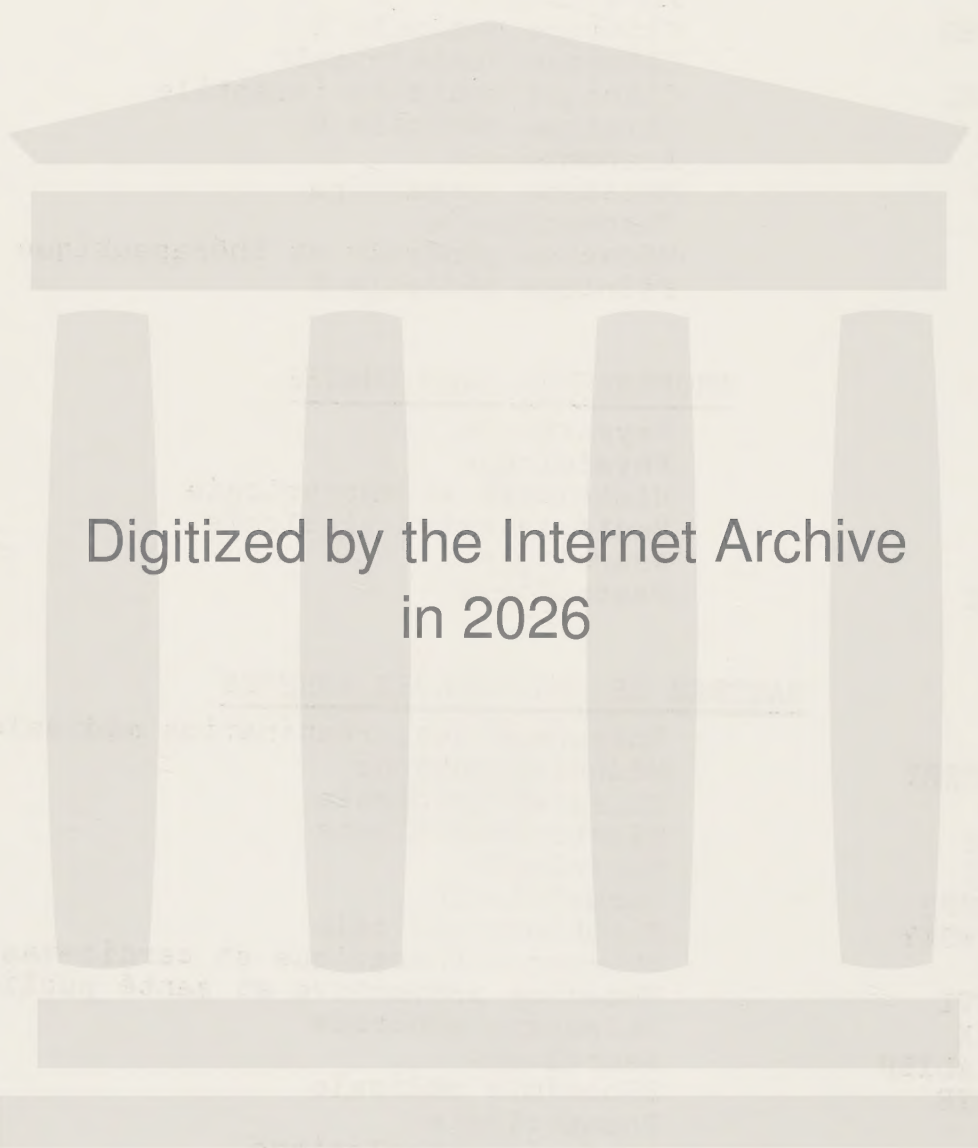
MM. FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0013

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMENAGER,

qui m'a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
un témoignage de mon profond respect
et un hommage reconnaissant pour son
enseignement.

A

MONSIEUR 1^e PROFESSEUR VILLEY,

MONSIEUR 1^e PROFESSEUR AGREGÉ ROUSSELOT,

MONSIEUR 1^e DOCTEUR LANIECE,

qui ont bien voulu faire partie du
Jury.

Qu'ils veuillent trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de ma profonde gratitude pour la valeur de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué.

A TOUS NOS MAITRES de la FACULTE de MEDECINE
de CAEN,

en remerciement de l'enseignement
qu'ils nous ont dispensé tout au
long de nos études.

SOMMAIRE

I - OBSERVATION de NOTRE MALADE.	p. 2
II - RAPPEL des NOTIONS PHYSIOLOGIQUES du THYMUS	p. 12
A - Rôle du thymus dans le développement du système lymphoïde.	
B - Rôle du thymus dans la réactivité immunitaire.	
III - THYMOMES et PATHOLOGIE ASSOCIEE.	p. 57
A - Tumeur du thymus et myasthénie.	
B - Tumeur du thymus et érythroblastopénie.	
C - Tumeur du thymus - hypogammaglobulinémie.	
D - Thymus et carcinogénèse.	
IV - COMMENTAIRES à PROPOS de NOTRE OBSERVATION.	p. 106
A - Le thymome est-il primitif ou secondaire aux désordres immunologiques ?	
B - L'érythroblastopénie.	
C - L'hypogammaglobulinémie.	
D - Plasmocytose et paraprotéine.	
E - Comment, à partir de ces faits, interpréter notre observation ?	

L'association thymome-désordres auto-immuns (myasthénie, érythroblastopénie...) apparaît aujourd'hui d'une certaine fréquence.

La constatation d'un déficit en immuno-globulines a été plus récemment signalée.

Ces maladies sont rares. Leur association avec un tumeur peu fréquente, comme un thymome, revêt une signification indéniable. Elles peuvent être présentes chez un même malade.

Nous rapportons le cas d'un thymome avec myasthénie, érythroblastopénie, déficit immunitaire, plasmocytose médullaire et paraprotéine monoclonale.

- I - OBSERVATION de NOTRE MALADE

Madame C... Antoinette, 60 ans, est hospitalisée le 12 Décembre 1971 pour une anémie.

Elle présente une pâleur intense, un purpura pétéchial et ecchymotique prédominant aux membres inférieurs.

L'examen clinique ne révèle ni adénopathie, ni splénomégalie. Il montre un hippocratisme digital.

La première numération formule sanguine révèle :

- globules rouges : 1 500 000
- hémoglobine : 4 g
- réticulocytes : 5 000 / mm³
- globules blancs : 3 500
dont 28 % de polynucléaires neutrophiles
- plaquettes : 110 000

- Antécédents de la malade

. en 1955 :

la malade est hospitalisée à Rouen pour une myasthénie : elle présente une diplopie, un ptosis, une fatigabilité musculaire.

On ne retrouve alors ni cliché thoracique, ni électrophorèse.

Un traitement par la prostigmine est suivi pendant un an puis arrêté. La malade n'a pas de rechute.

. en 1966

la malade a une adénite purulente non tuberculeuse cervicale gauche, des infections bronchiques qui semblent répétées depuis quelques années.

Les clichés thoraciques de face et de profil révèlent une tumeur médiastinale juxta cardiaque gauche, de projection antérieure sur le film de profil.

. en 1968

consultation du Professeur MATHEY.

Un dysembryome médiastinal aurait été évoqué. L'exérèse est différée en raison d'importantes bronchectasies de la lingula et de la base gauche.

. de 1966 à 1971

la malade a des infections bronchiques répétées (au moins 6 mois d'antibiotiques par an).

- Examens hématologiques

. numération formule sanguine :

- anémie arégénérative

hémoglobine : 4 g pour 100 ml

globules rouges : 1 500 000

réticulocytes : 6 000 par mm³

- leucopénie

globules blancs : 3 800

dont 28 % de polynucléaires neutrophiles

- thrombopénie

plaquettes : 110 000

. myélogramme

- frottis médullaire de richesse moyenne comportant une diminution des mégacaryocytes et seulement 7 % d'érythroblastes.

Cette érythroblastopénie associée à l'insuffisance médullaire suggère la nature thymique de la tumeur médiastinale.

. biopsie médullaire

- moëlle de richesse diminuée avec de très rares érythroblastes et de très nombreux plasmocytes difficiles à identifier (certains sont volumineux).

La tumeur médiastinale est-elle un thymome ? ou un plasmocytome ? L'insuffisance médullaire est-elle liée à l'infiltration plasmocytaire ?

- Examens immunologiques

. électrophorèse sur papier

- 69,8 gr de protides

41 gr d'albumine
4,2 gr d'alpha -1- globulines
9,2 gr d'alpha -2- globulines
7,7 gr de bêta globulines
6,9 gr de gamma globulines

- bande homogène plus ou moins nette

. immunoélectrophorèse

I_g G monoclonale à chaînes légères lambda

dosage des immunoglobines :

I_g A = 0,8 gr par litre

I_g G = 5 gr par litre y compris la paraprotéine

I_g M = 0,44 gr par litre

S'agit-il d'un thymome avec prolifération plasmocytaire et paraprotéine ? ou d'un thymome associé à une maladie de Kahler ?

. examen immunohématologique (Professeur JAUSSET) :
négatif.

. anticorps anti-organes (Docteur AYQUEM)

anticorps antimuscle strié, antithymus : positif
anticorps anti-estomac, anti-nucléaire, anti-mitochondrie, antimuscle lisse, facteur rhumatoïde : négatif

. immunité cellulaire

cutiréaction et intradermoréaction tuberculiniques négatives.

test à la candidine négatif (malgré une moniliase en évolution).

. immunité humorale

antistrptolysines : 50 unités

sérodiagnostic de la poliomyélite : négatif (types I, II, III).

- Radiographies du squelette

normales.

- Recherche de myasthénie (Docteur HAMEL)

Il n'a pas été mis en évidence de bloc neuro-musculaire.

- Evolution

En quelques semaines la cytopénie s'aggrave. La malade est traitée par des transfusions, des unités plaquettaires, une corticothérapie (30 mg de Solupred par 24 heures).

Devant l'aggravation irréversible de l'insuffisance médullaire et sur le résultat de la biopsie médullaire (plasmocytose) un traitement par l'alkéran (2 comprimés par 24 heures) est entrepris. Il doit être suspendu au bout de cinq jours en raison d'une neutropénie.

Cette évolution est émaillée d'accidents infectieux, hémorragiques.

La malade meurt le 6 Février 1972, dans un tableau de pneumopathie aigüe bilatérale.

Des prélèvements post mortem sont faits (Professeur ROUSSELOT) :

- tumeur médiastinale,

La tumeur médiastinale est arrondie et mesure 10 centimètres de diamètre. Elle se clive facilement des bronches, de la thyroïde et de l'oesophage. Elle est située juste au-dessus du péricarde.

Histologiquement, elle est formée par une prolifération de cellules fusiformes très vaguement fasciculées, richement vascularisées, avec des territoires d'hémorragie.

Mêlés à ces cellules se trouvent des lymphocytes en proportion variable suivant les territoires examinés.

L'aspect correspond bien à celui d'un thymome fuso-cellulaire.

- os

Les prélèvements de vertèbres et de côtes présentent le même aspect : la moëlle hématopoiétique est pauvre mais assez homogène. Elle contient de nombreux plasmocytes surtout dans certaines zones où ces éléments représentent plus de la moitié des cellules.

Le reste est constitué d'érythroblastes et d'éléments granulocytaires jeunes. Il existe également de nombreux sidérophages.

- foie,

Le foie pèse 2 050 g, présente une congestion diffuse, une légère surcharge ferrique, une légère stéatose.

- rate,

La rate pèse 190 g, présente une congestion de la pulpe rouge, une atrophie de la pulpe blanche.

- poumons,

Le poumon droit pèse 700 g, le gauche 650g. Des deux côtés les poumons montrent de très nombreuses zones nodulaires d'apopléxie hémorragique. Les territoires comportent une nécrose du parenchyme pulmonaire avec oédème et hémorragie sans infiltrat leucocytaire.

L'aspect correspond à des foyers multiples de broncho-pneumonie modifiés par la pancytopénie.

A noter dans certains de ces foyers, la présence de filaments mycéliens pouvant correspondre à des aspergillus ou à des candida.

- surrénales,

Il existe une vidange cortico-surrénalienne complète sans hémorragie.

- reins,

Le rein gauche pèse 40 g.

Histologiquement il montre une atrophie de type dystrophique avec nombreuses pastillations glomérulaires et légère fibrose interstitielle.

Il existe un infiltrat inflammatoire interstitiel à prédominance lymphocytaire d'intensité modérée sans évolution pseudo-thyroïdienne des tubes. Les vaisseaux montrent d'assez nombreuses lésions d'endartérite.

Le bassinnet et l'uretère sont très légèrement inflammatoires.

L'aspect histologique est plutôt en faveur d'une atrophie d'origine vasculaire que d'une néphrite interstitielle chronique ascendante. Il pourrait s'agir également d'une atrophie congénitale.

Le rein droit pèse 255 g et montre une hypertrophie compensatrice sans autre altération histologique.

- utérus,

Le myomètre est de structure normale.

L'endomètre est atrophique.

Les annexes sont atrophiques.

- intestin grêle,

Pas d'altération histologique.

Un ganglion mésentérique prélevé est également normal.

- moëlle épinière,

Pas d'altération histologique notable.

- myocarde,

Pas d'altération histologique notable.

Conclusion

. thymome à cellules fusiformes.

. aplasie médullaire avec plasmocytose (maladie de Kahler ?, plasmocytose réactionnelle ?).

. apoplexies pulmonaires multiples avec mycose pulmonaire (bronchopneumonie modifiée par la pancytopénie ?)

. atrophie dystrophique du rein gauche avec une hypertrophie compensatrice du rein droit.

- II - RAPPEL des NOTIONS PHYSIOLOGIQUES du THYMUS

L'intérêt des thymomes est leur association fréquente avec des troubles fonctionnels variés qui ont, initialement, attiré l'attention sur telle ou telle fonction possible du thymus normal.

Les fonctions du thymus ont été précisées, au cours de ces dix dernières années, grâce aux données de la pathologie humaine, de la pathologie animale, de l'expérimentation, grâce aussi au développement parallèle des connaissances sur la cytophysiologie immunitaire et sur le fonctionnement du système lymphoïde.

Grâce aux maladies congénitales observées en cas d'hypoplasie du thymus on a pu commencer à relier les faits pathologiques à la physiologie du thymus.

Son rôle fondamental dans l'établissement et le maintien de la compétence immunologique est illustré par le déficit immunitaire créé par la thymectomie néonatale.

1 - MILLER, WAKSMAN, GOOD, ont étudié les fonctions immunitaires du thymus et de la bourse de Fabricius chez des animaux nouveau-nés à périphérisation lymphoïde post-natale en réalisant des thymectomies totales et des bursectomies totales (21, 123).

- la thymectomie entraîne :

- . une maladie cachectisante,
- . une grande vulnérabilité aux infections,
- . une hypoplasie lymphoïde,
- . une carence immunitaire profonde.

- la bursectomie provoque :

- . une hypo ou une agammaglobulinémie.

Il s'agit donc d'un déficit immunitaire dissocié et moins sévère.

Ces protocoles expérimentaux permettent d'établir :

a) Une hiérarchie dans le tissu lymphoïde

On distingue :

- . le tissu lymphoïde central comprenant le thymus et la bourse de Fabricius,

- . le tissu lymphoïde périphérique comprenant les ganglions, la rate dont le développement et le fonctionnement dépendent du tissu lymphoïde central.

b) Une différenciation fonctionnelle conduisant à distinguer le tissu lymphoïde thymodépendant responsable de l'immunité cellulaire et le tissu lymphoïde bursodépendant responsable de l'immunité humorale.

2 - Dans le domaine de la pathologie thymo-immunitaire GLANZMANN et PINKER, en 1950, décrivent une maladie mortelle du nourrisson : la lymphocytophtisie, ou athymolymphoplasie ou agammaglobulinémie de type suisse, (123).

Elle se traduit par :

- des infections pulmonaires,
- un arrêt de la croissance,
- une lymphopénie profonde,
- une raréfaction extrême du tissu lymphoïde splénique et ganglionnaire,
- une absence de gammaglobulines,
- une absence des cellules plasmocytaires dans la moëlle.

Il s'agit d'une maladie héréditaire (hérédité récessive autosomique liée au sexe).

La lymphocytophtisie se manifeste par un déficit immunitaire global portant sur l'immunité cellulaire et sur l'immunité humorale.

L'immunité cellulaire est thymodépendante, l'immunité humorale est "bursodépendante".

La lymphocytophtisie est une maladie immuno-déficitaire globale.

Donc le trouble fondamental se situe en amont du thymus et de l'équivalent de la bourse de Fabricius. Il atteint une souche cellulaire hiérarchiquement plus élevée dans le développement immunitaire.

De nombreux arguments expérimentaux ont situé le siège de cette souche cellulaire dans la moëlle osseuse.

L'hypoplasie du thymus n'est qu'un élément d'un déficit immunitaire plus profond.

3 - L'alymphocytose pure ou dysgammaglobulinémique est décrite, en 1954, par NEZELOF et LAMY (27).

Le déficit immunitaire frappe uniquement le tissu lymphoïde thymodépendant donc l'immunité cellulaire.

Elle se traduit par un hypoplasie thymique, une atrophie du tissu lymphoïde.

Les cellules plasmocytaires sont normales.

Le taux des immunoglobines est normal.

Cliniquement, elle se manifeste par des infections répétées et une cachexie.

L'étude cette maladie révèle que :

- en l'absence de cellules immunocompétentes, les immuno-globulines sont inefficaces,

- l'immunité cellulaire thymodépendante occupe la place la plus importante dans la hiérarchie des défenses immunitaires.

- 4 - L'étude de ces maladies et l'expérimentation révèlent:

- l'existence, chez l'homme, de deux systèmes immunitaires différents :

- . l'un thymodépendant assurant l'immunité cellulaire
- . l'autre dépendant de l'équivalent de la bourse de Fabricius et responsable de la synthèse des anticorps circulants.

- l'existence d'une source importante de lymphocytes en dehors du thymus.

- que l'on doit différencier "présence" et "fonction".

Un taux normal de lymphocytes et d'immunoglobines ne permet pas d'écarter le diagnostic de maladie immunodéficitaire.

- le rôle indispensable du thymus dans l'éducation immunitaire des lymphocytes.

L'immunité humorale ne peut pas s'exprimer en l'absence de cellules immunologiquement compétentes.

A - ROLE du THYMUS dans le DEVELOPPEMENT du SYSTEME
LYMPHOÏDE.

1 - Action du thymus sur le développement du système
lymphoïde.

Les lymphocytes apparaissent dans le thymus et se trouvent, ensuite, dans les autres organes lymphoïdes réalisant la périphérisation lymphoïde.

Les expériences de thymectomie néonatale (METCALF 1960, MILLER 1961) permettent de montrer la relation qui existe entre la prolifération lymphocytaire thymique et la périphérisation lymphoïde (12, 51).

Les résultats varient selon le moment de la périphérisation lymphoïde par rapport à la naissance (2) :

- chez les animaux à périphérisation post natale, la thymectomie néonatale provoque une aplasie presque totale du système lymphoïde d'autant plus intense que la thymectomie a été plus précoce.

- chez les animaux où la périphérisation lymphoïde est, comme chez l'homme, prénatale, la thymectomie néonatale n'empêche pas le développement des autres organes lymphoïdes.

- chez le poulet, l'aplasie lymphoïde totale n'est obtenue que par l'association de la bursectomie à la thy-

mectomie.

Ainsi le développement du système lymphoïde s'effectue dans l'ordre thymus-organes lymphoïdes digestifs-organes lymphoïdes périphériques (28).

Le thymus est indispensable au développement des organes lymphoïdes périphériques (2).

Deux hypothèses semblent expliquer l'action du thymus sur le développement du système lymphoïde (28) :

a) La théorie de la colonisation lymphocytaire.

Les lymphocytes thymiques se répandent dans le sang et vont coloniser les sites périphériques.

De nombreux arguments sont en faveur de cette théorie :

. les lymphocytes marqués, par injection intrathymique de thymidine tritiée, sont trouvés dans les organes lymphoïdes périphériques.

. des souris thymectomisées ont leur système lymphoïde restauré lors d'une greffe de thymus.

Les cellules lymphoïdes qui apparaissent sont du même type chromosomique que le greffon.

b) Une seconde hypothèse envisage une action hormonale du thymus sur la multiplication des lymphocytes (25).

. METCALF (1956) a mis en évidence l'existence d'un "lymphocytosis stimulating factor"(LSF), (12) :

l'injection d'extraits aqueux de thymus produit chez les souris une lymphocytose transitoire.

. OSABA et MILLER (1964) montrent l'action de greffes thymiques enveloppées d'une membrane millipore imperméable aux cellules (51).

Elles restaurent le système lymphoïde des souris thymectomisées.

Le LSF a pu être isolé et purifié.

Il est sécrété par les cellules épithéliales du thymus, agit sur les lymphocytes voisins et à distance. Il ne s'oppose pas à la théorie de la colonisation.

Il est probable que les deux interprétations soient exactes :

. les cellules épithéliales thymiques constituent une source de stimulation lymphopoïétique.

. les thymocytes ont une forte activité mitotique et vont coloniser les sites périphériques.

2 - Production lymphocytaire thymique (28).

Le thymus est l'organe où l'activité mitotique des lymphocytes est la plus forte. L'activité mitotique diminue avec l'âge.

Le renouvellement très rapide des thymocytes fait envisager leur destinée.

Une partie des thymocytes formés disparaît comme le montrent les pycnoses abondantes. Cette destruction intéresse 15 à 40 % de la production cellulaire.

Les autres thymocytes quittent le thymus.

3 - Durée de vie des lymphocytes thymiques.

La durée de vie des thymocytes doit être brève en raison de la forte production.

Cette déduction est confirmée par les expériences de marquage intrathymique et par les transfusions de thymocytes marqués.

Les expériences de marquage donnent des courbes à deux pentes :

. l'une rapidement ascendante a un marquage très rapide.

. l'autre faiblement ascendante a un marquage très lent.

Les lymphocytes issus du thymus appartiennent à la population de lymphocytes à vie courte (2).

Différences entre les deux populations lymphocytaires

Les lymphocytes du sang et des tissus sont constitués de deux populations différentes, les lymphocytes à vie courte et les lymphocytes à vie longue (OTTESEN 1954, HAMILTON 1957, FICHTELLUS 1960, GOUDANS 1960, EVERETT 1964), (2).

Les durées de vie sont très différentes :

. de trois à cinq jours pour les lymphocytes à vie courte,

. pour les lymphocytes à vie longue, plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les deux populations lymphocytaires ont une morphologie identique. Seules, quelques différences mineures ont été révélées par la microscopie électronique.

Les lymphocytes à vie courte n'ont pas la réactivité particulière des lymphocytes à vie longue :

- ils ne réagissent pas à la phyto-hémagglutinine,

- ils n'ont pas d'action cytotoxique.

4 - Recirculation et destinée intratissulaire des lymphocytes (19).

Les lymphocytes à vie longue déversés par les vaisseaux lymphatiques dans le sang sont ensuite distribués dans les tissus, puis retournent dans la lymphe et dans le sang.

La recirculation leur a d'abord été attribuée. En fait, des recherches récentes ont montré qu'elle se fait, également, pour les lymphocytes à vie courte (22).

Les expériences de greffe thymique ou de transfusion de thymocytes à marque chromosomique, qui persiste dans les cellules filles, ont permis de connaître la destinée des lymphocytes à vie courte.

Chez les animaux thymectomisés la population lymphoïde reconstituée par ces moyens possède la marque chromosomique. Elle dérive, par filiation, des thymocytes marqués qui sont donc capables de se transformer en lymphocytes à vie longue.

Ces expériences expliquent à la fois une destinée des lymphocytes à vie courte et une origine des lymphocytes à vie longue.

Les lymphocytes à vie courte thymiques ont une double destinée possible :

- . soit mort du lymphocyte,
- . soit multiplication par mitoses produisant des lymphocytes à vie longue.

CAZAL (1966) montre que les animaux élevés en milieu stérile, malgré un thymus intact, ont un système lymphoïde hypoplasique (1).

Il peut se développer secondairement à la suite du retour à des conditions normales de vie.

Le milieu stérile semble ralentir la production de lymphocytes à vie longue.

Le développement du système lymphoïde serait provoqué par la pénétration de micro-organismes et d'antigènes.

Un contact antigénique orienterait un lymphocyte à vie courte vers les mitoses génératrices des lymphocytes à vie longue.

B - ROLE du THYMUS dans la REACTIVITE IMMUNITAIRE

La participation du thymus dans les phénomènes immunitaires est envisagée par GOOD et Coll. en 1953, lors du premier cas d'association thymome-agammaglobulinémie acquise (118).

GLICK et Coll. en 1956 montrent chez le poulet le rôle de la bourse de Fabricius dans l'immunité humorale (2).

Existe-t-il chez l'homme l'équivalent de la bourse de Fabricius ?

L'existence de deux populations lymphocytaires, l'une thymodépendante, l'autre thymo-indépendante est néanmoins très probable (2).

En 1961, différentes équipes réalisent des thymectomies néonatales et progressivement affirment le rôle du thymus dans l'immunité (51).

A côté de la thymectomie d'autres arguments suggèrent la thymodépendance du système immunitaire.

Dans la phylogénie des vertèbres les réactions immunitaires, tout comme les organes lymphoïdes, se développent parallèlement au thymus (GOOD et Coll. 1964, 1966), (42).

La compétence immunitaire des cellules thymiques est affirmée par leur aptitude à restaurer le système immunitaire d'un animal thymectomisé ou irradié et à déclencher une réaction greffon contre hôte.

Toutes les anomalies des souris thymectomisées à la naissance, en particulier l'insuffisance immunitaire, sont corrigées par l'implantation sous-cutanée de thymus isologues ou homologues (MILLER 1961, 1964), (51).

La restauration immunitaire ne semble pas uniquement liée à une émigration de cellules à partir du greffon. Elle est due à la sécrétion, par les cellules épithéliales thymiques, d'un facteur humoral qui transforme des cellules inactives médullaires en cellules douées d'une compétence immunologique (52).

Lors des réactions immunitaires l'antigène dans l'organisme, est reconnu puis suscite une série de transformations cellulaires dont l'aboutissant peut être double (6) :

- fabrication d'anticorps qui sont véhiculés par voie humorale et vont à la recherche de l'antigène avec lequel ils se combinent pour l'annihiler,

- constitution de lymphocytes qui vont détruire l'antigène là où il se trouve.

1 - Les populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire.

a) Classification morphologique et répartition anatomique.

Les cellules concernées par les réponses immunitaires font partie du système réticulo-endothélial et du système lymphoïde (55).

- Dans le système réticulo-endothélial la cellule active est le macrophage.

Il s'agit d'une cellule protéiforme dont le caractère essentiel est la capacité de phagocytose des particules figurées et de pinocytose des molécules libres.

Ils sont omniprésents dans l'organisme et sont très abondants dans les organes lymphoïdes où ils cotoient les lymphocytes (55).

Le stockage réticulo-histiocytaire de l'antigène suivi d'une lente régurgitation est, peut-être, le mécanisme régulateur qui étale dans le temps la stimulation antigénique (2).

- Dans le système lymphoïde la cellule dominante est le lymphocyte.

Morphologiquement, il est habituel de distinguer :

- . le petit lymphocyte,
- . le grand lymphocyte,
- . le lymphoblaste.

Le plasmocyte est, également, présent dans les organes lymphoïdes.

b) Classification fonctionnelle

- le macrophage,
a un rôle inducteur de réponse immunitaire lié à son pouvoir de phagocytose et de dégradation protéique des molécules (55).

- les lymphocytes,
bien que de nombreuses inconnues persistent, le rôle du lymphocyte dans l'immunité cellulaire et humorale est bien établi.

Certains points paraissent, actuellement, admis par tous les auteurs (50) :

- . l'existence de plusieurs populations lymphocytaires.
- . la transformation des lymphocytes.
- . l'intervention des lymphocytes lors de la sécrétion des anticorps.
- . le rôle des lymphocytes dans l'immunité cellulaire et la mémoire immunologique.

D'autres points, par contre, sont sujets à diverses hypothèses (50) :

- . la captation de l'information antigénique par le lymphocyte,

. la possibilité de transformation du lymphocyte en plasmocyte,

. le rôle exact des organes lymphoïdes et, en particulier, du thymus.

Trois classes de lymphocytes ont été mises en évidence :

- les cellules lymphoïdes d'origine médullaire,
- les lymphocytes thymodépendants (Tlymphocytes),
- les lymphocytes burso-dépendants (Blymphocytes).

Les cellules lymphoïdes d'origine médullaire

Ce sont des cellules à vie brève. Elles sont incapables de promouvoir à elles seules une réponse immunitaire normale.

Elles sont indispensables à l'expression d'une réponse immunitaire normale (55).

Les Tlymphocytes

Les Tlymphocytes commandent entièrement la réponse immunitaire à médiation cellulaire et jouent un rôle important dans la réponse humorale.

Il existe deux catégories de Tlymphocytes :

- les lymphocytes à vie courte sont des cellules capables de se multiplier de façon massive sous l'influence de certains stimuli non spécifiques.

Parmi ces lymphocytes se trouvent des cellules sensibles à l'antigène grâce à des sites d'anticorps sur la membrane cellulaire.

Elles sont capables de se multiplier, de se différencier et d'aboutir à l'apparition de lymphocytes à vie longue.

- les lymphocytes à vie longue,

Les lymphocytes "mémoire" à vie longue recirculent pendant plusieurs mois. C'est eux qui paraissent être porteurs des réponses de type secondaire.

Les Blymphocytes

Les Blymphocytes constituent les précurseurs des cellules productrices d'anticorps ou plasmocytes.

Ils sont actifs après transmission d'une information par les Tlymphocytes.

Ils seraient capables de reconnaître l'antigène et ce grâce à des récepteurs qui seraient du type de l'anticorps.

Ils seraient aussi doués de mémoire et pourraient devenir tolérants, mais à des doses bien plus élevées et pour des périodes bien plus courtes.

Les Plasmocytes

Les plasmocytes synthétisent les anticorps sériques.

Il est admis et démontré que d'autres cellules lymphoïdes morphologiquement différentes des plasmocytes, synthétisant des anticorps (49).

La micropinocytose est très abondante à la zone de contact entre macrophages et plasmocytes et à la surface des plasmocytes bordant les capillaires sanguins.

Un passage de substance pourrait se faire entre macrophage et plasmocyte comme en témoigne la constatation suivante :

le macrophage contient parfois de la ferritine. On peut en trouver dans le plasmocyte qui n'est pas capable de la synthétiser.

L'information antigénique serait donnée, par le macrophage, sous forme d'un super antigène (Askonas), (61).

Les substances synthétisées sont caractérisées avec la technique de marquage par des groupements fluorescents (COONS et LEDUC), (49).

Le cytoplasme des plasmocytes renferme une grande quantité de gammaglobulines.

Une cellule plasmocytaire donnée synthétise une classe d'anticorps donnée.

Certaines cellules contenant des anticorps possèdent un

cytoplasme de plasmocyte, mais ont un noyau caractéristique du lymphocyte. Ce sont les lymho-plasmocytes que certains considèrent comme les vraies cellules à mémoire, le plasmocyte n'étant qu'une cellule réquisitionnée pour les besoins de la réponse immunitaire (50).

2 - L'hormone thymique

L'intervention d'une hormone thymique paraît de plus en plus formelle.

- HARDY et Coll. utilisent chez la souris un système de sarcome murin viral (45).

Ces souris sont soumises à un traitement immunodépresseur accélérant la croissance tumorale.

Ils démontrent que le traitement avec la thymosine prolonge nettement la survie de ces animaux.

Il semble que cette hormone reconstitue partiellement la compétence immunologique des animaux sous immunodépresseur.

D'autre part, utilisant une série de souris adultes thymectomisées et subléthalement irradiées, ils montrent que la thymosine accélère le taux de maturation des cellules lymphoïdes souches en cellules immunologiquement compétentes.

Ces expériences affirment l'influence d'une hormone thymique dans la maturation des lymphocytes.

- BURLESON et LEVEY perfusent des thymus de souris et de rats, exposent des lymphocytes spléniques ou des cellules souches médullaires à ces perfusats (60).

Ils notent une transformation de ces cellules en cellules effectrices immunes.

La thymine est un facteur thymique purifiable influençant le développement de la compétence immunologique de l'hôte.

3 - Substances d'origine lymphocytaire pouvant favoriser la coopération cellulaire (60).

Les lymphocytes sensibilisés par l'antigène produisent un certain nombre de facteurs amplifiant la réponse immunitaire :

- le facteur inhibant la migration des macrophages immobilise, dans son aire de production, les macrophages. Ainsi se trouve favorisée la coopération macrophage-lymphocyte.

- le facteur mitogène va recruter de façon non spécifique un grand nombre de lymphocytes préalablement au repos.

- le facteur de transfert est essentiel.

Il provoque un mécanisme d'amplification spécifique de l'antigène et permet la transformation de lymphocytes non immuns en cellules sensibilisées capables d'une cytotoxicité

spécifique immunologique.

4 - La coopération cellulaire

a) L'interaction macrophage-lymphocyte et lymphocyte - macrophage.

Plusieurs hypothèses sont envisagées pour tenter d'expliquer le rôle des macrophages.

- les expériences de blocage du système réticulo-endothélial, le phénomène de compétition antigénique, les images de contact étroit entre macrophage et lymphocyte prouvent le rôle important du macrophage (55).

La capacité de réponse envers un déterminant antigénique porté par un polypeptide pourrait être conditionnée par la présence, dans le macrophage, d'enzymes nécessaires à la lyse polypeptique.

Certains phénomènes de tolérance induite par de fortes doses d'antigène pourraient être liés au blocage des systèmes enzymatiques par l'excès de substrat antigénique (55).

Lorsque la dégradation protéique est terminée, il est nécessaire d'envisager le mode de transfert de l'information antigénique à la cellule immunologiquement compétente (55).

. est-ce le déterminant antigénique lui-même véhiculé ou non par un nucléotide ?

. le rôle d'un acide ribonucléique messenger porteur du déterminant antigénique est aujourd'hui très critiqué.

. est-ce une information codée par transfert de nucléotide et sous quelle forme ?

L'hypothèse la mieux admise est le transfert d'un acide ribonucléique de faible poids moléculaire.

Le contact étroit entre macrophage et lymphocyte, l'aspect de ponts intercellulaires analogues à des desmosomes seraient en faveur d'une telle hypothèse.

Le macrophage serait nécessaire à l'expression entière de la réponse immunitaire et, plus particulièrement, à l'immunité à médiation cellulaire.

Lors de la réponse secondaire, le macrophage ne paraît plus jouer de rôle ce qui expliquerait la grande rapidité de son induction.

- Les macrophages joueraient un rôle non spécifique et ne seraient pas indispensables pour obtenir une réponse immunitaire (60).

Plus récemment plusieurs auteurs ont observé que le macrophage, en opposition au lymphocyte, paraissait jouer

un rôle non spécifique dans la présentation de l'antigène. Sa présence ne semblerait pas obligatoire pour obtenir une réponse lymphocytaire.

UNANUE et Coll. (61) ont, cependant, montré que la réaction est facilitée si le macrophage sert d'intermédiaire. L'effet du macrophage est d'autant plus intense que l'antigène est plus faible (BOAK et Coll.), (33).

Plus l'antigène est immunogène, plus il a la possibilité de réagir directement avec le lymphocyte sans passer par l'étape intermédiaire du macrophage.

Il reste à savoir si la manipulation de l'antigène est un simple phénomène de surface ou un phénomène intracellulaire. Même s'il est intracellulaire, ce mécanisme ne doit pas entraîner de modification essentielle au niveau du déterminant antigénique.

Le T lymphocyte coopère avec le macrophage par les facteurs qu'il produit.

b) L'interaction T lymphocyte - B lymphocyte

- Si l'on suit la multiplication des cellules productrices d'anticorps la courbe est à double pente (55) :

. la première pente est fonction du nombre de cellules thymodépendantes sensibles à l'antigène.

. la seconde pente dépend du nombre de cellules médullo-dépendantes.

Tout se passe comme si une cellule thymo-dépendante était capable d'activer plusieurs cellules précurseurs. Il est donc nécessaire que ces deux populations soient présentes.

L'interaction T lymphocyte - B lymphocyte est certaine, son mécanisme est inconnu.

- L'effet "Carrier" ou porteur est, aussi, d'un grand intérêt dans la mise en évidence du phénomène de coopération T et B lymphocytes.

Un haptène donné seul ne provoque, chez le hamster, aucune réponse (BENACERAFF et Coll.), (60).

S'il est associé à une protéine porteuse, une réponse de type hypersensibilité retardée ou de production d'anticorps est obtenue.

MITCHISON met en évidence la nécessité d'une réponse de l'organisme à la fois au porteur et à l'haptène pour obtenir des anticorps antihaptène (33, 34).

Les cellules sensibilisées par le porteur sont, probablement, thymiques du fait de leur sensibilité à un sérum antitétha. (RAFF), (58).

Puisque les porteurs mobilisent les T lymphocytes, il

se produit dans la réponse à l'haptène et au porteur une coopération T et B lymphocytes. Une coopération continue est requise pour obtenir une pleine réponse.

- La formation de cellules productrices d'anticorps dépend de deux types cellulaires distincts et de leur interaction.

Les T lymphocytes sont incapables de produire des anticorps mais leur contact avec l'antigène permet d'activer les B lymphocytes (MILLER et Coll.), (35, 54).

La réponse d'anticorps est diminuée en l'absence de T lymphocytes, est nulle en l'absence de B lymphocytes.

L'association de T et B lymphocytes produit une quantité d'anticorps nettement supérieure à ce que l'on pourrait attendre de la somme des deux.

Les T lymphocytes seraient les cellules auxiliaires et les B lymphocytes les cellules effectrices.

La coopération cellulaire n'est pas obligatoire pour toute réponse d'anticorps. Son but est d'amplifier la réponse d'anticorps (60).

- Deux types cellulaires sont nécessaires pour la réaction hôte contre greffon et il existe un synergisme dans leur action (CANTOR), (60).

. il pourrait s'agir d'une coopération entre deux types

différents de T lymphocytes ou d'un synergisme comme celui observé dans la production d'anticorps (BARCHILLON- GERSHON) (60).

, les cellules B pourraient n'avoir aucun caractère spécifique ou les cellules T du donneur pourraient activer les cellules B du receveur.

Les cellules B semblent avoir essentiellement un rôle prolifératif non immunologique (HILGARD), (60).

L'attaque immunologique dépend des cellules T.

S'il semble bien se produire une coopération entre cellules T et B dans un tel système, le mécanisme en cause paraît présenter d'importantes différences avec celui observé dans la réponse humorale.

5 - Nature et mécanisme de la coopération cellulaire.

La coopération cellulaire peut se faire par un mécanisme non spécifique ou par un mécanisme spécifique (55).

a) Les mécanismes non spécifiques pourraient être les suivants :

- les T lymphocytes auraient une fonction trophique sur les précurseurs médullaires et les cellules formant les anticorps.

Cette idée est en opposition avec l'aptitude à la to-

lérance spécifique des cellules T.

- les T lymphocytes, stimulés par un antigène, produisent un certain nombre de facteurs qui amplifient et stimulent la réponse à l'antigène.

Les B lymphocytes ne pourraient pas réagir avec d'autres antigènes présents au même moment.

- les T lymphocytes pourraient être les précurseurs d'un type spécial de macrophages chargé de manipuler l'antigène et de le présenter aux cellules B.

- les T lymphocytes pourraient absorber passivement un certain nombre de porteurs d'anticorps qui pourraient se combiner avec les porteurs d'haptènes.

Le T lymphocyte préparerait les meilleures conditions possibles à la présentation de l'haptène au B lymphocyte.

Dans ce cas, le T lymphocyte n'aurait pas besoin de porter des récepteurs immunologiques spécifiques.

b) Les mécanismes spécifiques sont mieux démontrés.

Le thymus produit des cellules unispécifiques sensibles à un seul type d'antigène.

Deux hypothèses peuvent être considérées :

- les T lymphocytes agiraient par un transfert d'information à la cellule B sous forme d'acide ribonucléique indispensable à la production de l'anticorps spécifique.

En fait ceci suppose que la cellule B ne soit pas unispécifique. Or il semble que les B lymphocytes soient aussi des cellules à mémoire chez lesquelles une tolérance peut être induite. Il s'agit donc de cellules spécifiques (60).

De plus dans certaines conditions la cellule T n'est pas indispensable et la cellule B porte en elle tous les éléments indispensables à la synthèse des anticorps.

- la seconde hypothèse admet l'uni-spécificité des cellules T et B (MITCHISON et Coll.), (33, 34).

La cellule T agirait par reconnaissance de certains déterminants antigéniques (CARRIER) facilitant et amplifiant la réponse des B lymphocytes.

Les T lymphocytes pourraient se comporter comme des cellules dendritiques. Sous l'effet d'un antigène, une cellule T se diviserait rapidement. Des anticorps cytophiles seraient formés en petites quantités et, soit resteraient liés au T lymphocytes, soit seraient transférés aux cellules de voisinage, les macrophages par exemple. Ce système permettrait de capter plus d'antigènes, de stimuler les cellules médullaires précurseurs des cellules formant les anticorps, de donner naissance à des lymphocytes à vie longue porteurs de mémoire (60).

Toutes ces théories manquent de preuves formelles.

Les T et B lymphocytes semblent être des cellules uni - spécifiques, douées de mémoire, pouvant être rendues tolérantes et coopérant in vitro et in vivo dans de nombreux systèmes tels que le système "carrier-hapten".

Au cours de la formation d'anticorps, la cellule T est la cellule qui aide à la réaction (cellule auxiliaire). La cellule B est le précurseur des cellules productrices d'anticorps.

La coopération d'un tel système devrait, essentiellement, avoir pour but d'amplifier la réponse d'anticorps.

De nombreux faits expérimentaux prouvent la réalité de la coopération cellulaire.

Trois cellules interviennent : le macrophage, le T lymphocyte, le B lymphocyte.

Cette coopération intervient à deux étapes :

- . macrophage - T lymphocyte qui a pour but la manipulation de l'antigène,

- . T lymphocyte - B lymphocyte essentielle dans la production d'anticorps.

Il n'est pas encore bien établi si la première étape est indispensable.

La coopération cellulaire permet de concentrer l'anti-

gène de telle façon que les doses normalement trop basses pour provoquer une réaction immunologique puissent devenir suffisantes.

Le rôle d'une hormone thymique parait de plus en plus probable.

Ces phénomènes de coopération cellulaire ont été, également, mis en évidence dans le rejet d'allogreffe ou dans le cadre de réaction du greffon contre l'hôte.

De nombreux points restent à résoudre :

- . la spécificité de la cellule B
- . les différentes propriétés des cellules T et leur rôle.

Les facteurs produits par les cellules T sont encore mal explorés.

C - ROLE du THYMUS dans la TOLERANCE IMMUNITAIRE

La tolérance est normale pour les antigènes appartenant à l'organisme alors que l'immunisation est normale pour les antigènes étrangers.

Dans des circonstances pathologiques, l'état normal peut être perturbé, soit par l'apparition de la tolérance pour des antigènes étrangers, soit par l'apparition de réaction immunitaire contre des antigènes appartenant à l'organisme, (2).

L'étude de l'allotolérance et de l'auto-immunisation a permis de mettre en évidence le rôle du thymus dans ces phénomènes dont la base est l'auto-reconnaissance.

1 - Thymus et allo-tolérance

La tolérance immunitaire spécifique acquise est la perte par l'organisme de la capacité de réagir immunologiquement à un antigène donné ou à un nombre limité d'antigènes.

Elle est généralement déterminée par une administration massive d'antigène ou par la persistance d'un antigène qui a d'abord été toléré non spécifiquement.

Le maintien de la tolérance spécifique paraît lié à la persistance de l'antigène dans l'organisme (65).

Le rôle du thymus est mis en évidence par des expériences de "transfert de la tolérance".

Des animaux thymectomisés à la naissance sont greffés par des thymus isologues provenant d'animaux rendus tolérants à un antigène.

La restauration immunitaire apparaît pour les autres antigènes mais pas pour l'antigène toléré par les donneurs de greffes (CLAMAN et Coll. 1963-1964, ISAKOVIC et Coll. 1965, ARGYRIS 1965, TOULLET et WAKSMAN 1966), (2, 70, 75).

Chez l'hôte thymectomisé, le thymus greffé se comporte comme dans son organisme d'origine. Il peut seulement transmettre à l'hôte la réactivité immunitaire qu'il possédait (2).

2 - Notion d'une barrière thymique

Les réactions immunitaires ne déterminent jamais de modifications intrathymiques.

MARSHALL et WHITE (1961) objectivent une réaction à l'injection intrathymique d'antigène (2).

S'il ne réagit pas, dans les conditions habituelles, c'est parce que ses cellules réactives sont inaccessibles aux antigènes, d'où la notion d'une barrière thymique séparant le sang des thymocytes.

La cellule épithéliale sépare les thymocytes des espaces périvasculaires. Elle apparaît comme un protecteur mettant les jeunes cellules immunologiquement compétentes à l'abri des antigènes immunisants (2).

3 - Interprétation de la tolérance

La présence d'un thymus normal est essentielle pour la tolérance.

L'autotolérance pourrait s'expliquer par la présence des auto-antigènes dans le thymus au contact des thymocytes.

La multiplication des cellules immunologiquement compétentes au contact des auto-antigènes serait le facteur déterminant de l'auto-tolérance. Une interprétation analogue pourrait être supposée pour l'allo-tolérance.

Les expérimentations révèlent que les conditions nécessaires à l'apparition de l'allo-tolérance sont :

- . la très forte concentration de l'antigène,
- . la persistance de l'antigène dans l'organisme.

Il est possible que la forte concentration, au contact des cellules épithéliales thymiques, provoque l'induction de l'allo-tolérance (2).

Dans toutes les circonstances physiologiques, les thymocytes sont protégés du contact antigénique par la barrière épithéliale.

Si l'antigène est en faible concentration, elle l'arrête.

Si l'antigène est en forte concentration, les cellules épithéliales l'arrêtent, mais agissent sur les thymocytes pour provoquer la tolérance (2).

4 - Mécanisme de l'induction de tolérance

L'immunisation peut s'expliquer par le contact de l'antigène avec une seule cellule tandis que la tolérance doit se manifester pour toutes les cellules qui auraient été susceptibles de réagir avec un antigène donné.

a) La théorie de la sélection clonale de BURNET

Elle est basée sur la théorie de la prédétermination immunologique des thymocytes et de la sélection des clones.

Si un antigène doit être toléré, le clone cellulaire correspondant est détruit : il y a élimination ou sélection des clones interdits (64).

b) La théorie de l'information de tolérance

La théorie de l'information de tolérance (CAZAL 1966) a l'avantage de ne pas supposer la prédétermination immunologique des thymocytes (2).

Elle suppose l'existence d'un facteur thymo-épithélial, produit au contact d'antigènes à forte concentration, informant les thymocytes des antigènes avec lesquels ils ne doivent pas réagir.

Une telle information pourrait être conçue comme une destruction du code de certaines potentialités réactionnelles cellulaires.

c) Hypothèse de MITCHISON et NOSSAL

Pour MITCHISON et NOSSAL la différence fondamentale entre réaction immunitaire et tolérance paraît se situer au niveau des macrophages (71).

. Si la dose et la constitution physique de l'antigène sont telles que l'antigène est d'abord capté par les macrophages, une réaction immunitaire se fait.

. Si, par contre, l'antigène est très diffusible ou à dose faible ou forte, mais tel que les lymphocytes soient atteints préférentiellement : une tolérance apparaît.

d) Hypothèse de COHN et BRETSCHER

Récemment, une nouvelle hypothèse a été proposée par COHN et BRETSCHER. Ils considèrent que la même cellule est impliquée dans la tolérance et dans l'immunité (71).

Des signaux différents doivent être donnés par l'antigène pour que l'on aboutisse à l'un ou à l'autre phénomène.

Les récepteurs de ces signaux seraient des anticorps situés sur la membrane des cellules immunologiquement compétentes. Sa déformation à la suite de l'union avec l'antigène transmettrait à cette cellule l'information spécifique.

L'action d'un antigène isolé entraînerait la tolérance par faible dose.

L'immunisation nécessiterait l'action de complexes agrégés ou de complexes entre plusieurs molécules d'antigènes et des anticorps dirigés contre des sites antigéniques différents de ceux qui sont en cause dans la tolérance.

Cette théorie peut s'accorder avec les hypothèses actuelles concernant l'interaction entre T lymphocytes et B lymphocytes.

Les T lymphocytes présentent l'antigène aux B lymphocytes et jouent un rôle analogue à celui de l'anticorps anti-protéine porteuse dans le cas de la réaction immunitaire.

Elle explique la rupture de tolérance observée par changement de protéine porteuse.

- e) Quelque soit le mécanisme par lequel l'antigène déclenche l'apparition de la tolérance, la conséquence en est l'absence de développement du clône correspondant.

Ce phénomène peut être dû à :

- la destruction des cellules comme dans l'hypothèse de BURNET (64).

- la différenciation des cellules immunologiquement compétentes sans prolifération clonale ultérieure.

- la dormance de la cellule jusqu'à ce qu'elle perde le contact de l'antigène. Alors survient la disparition de la tolérance.

La tolérance semble davantage dépendre de la répression d'une réactivité spécifique dans ces cellules que de l'élimination ou de l'inactivation irréversible de cellules réactives.

Cela pourrait impliquer l'existence de cellules spécifiquement tolérantes (Mc CULLEY) et la possibilité d'une rupture de tolérance (50).

CHILLER et Coll. ont pu rendre tolérantes à une gamma-globuline humaine des cellules T et des cellules B (60).

Cependant, le taux nécessaire était plus élevé et la durée de tolérance plus courte pour les lymphocytes B.

Une tolérance spécifique ne paraissant affecter que les cellules B a pu être induite par BAKER (60).

Il suffirait d'induire la tolérance pour l'un ou pour l'autre type cellulaire pour qu'elle apparaisse chez l'animal normal (60).

Les T lymphocytes, bien que possédant moins de récepteurs que les B lymphocytes, sont plus sensibles à l'antigène (CHILLER) (60). Ce fait pourrait, peut-être, expliquer la raison pour laquelle il est possible de rendre tolérant un

animal en utilisant de faibles ou fortes doses d'antigène par action sur les cellules T ou sur les cellules B.

Le thymus apparaît comme un organe essentiel aussi bien pour la tolérance que pour la réactivité immunologique. A partir du moment où des cellules deviennent capables de réagir immunitairement, elles ne peuvent survivre et se multiplier que si elles se tolèrent entre elles.

De nombreuses inconnues persistent sur la dynamique de l'induction de la tolérance, sur la durée et les doses nécessaires pour agir sur les T ou B lymphocytes.

5 - Thymus et auto-immunisation

La plupart des maladies auto-immunes s'accompagnent d'une lésion thymique particulière, la métaplasie folliculaire.

La métaplasie folliculaire thymique traduit donc une réaction immune intrathymique. Elle est présente dans les lobules thymiques au voisinage des thymones.

Les souris noires de Nouvelle Zélande (NZB) découvertes par BIELCHOWSKI et Coll. (1959) ont une anémie hémolytique immune héréditaire (2). Leur thymus présente toujours une métaplasie folliculaire (HOLMES, BURNET, 1963), (2).

La thymectomie néonatale n'empêche pas l'apparition de

la maladie et l'accélère même (HELYER et HOWIE, 1963, EAST et Coll., 1967), (2).

Ceci indiquerait que l'auto-immunisation est la conséquence non pas d'une propriété anormale du thymus mais plutôt de l'absence d'une propriété normale.

Des souris normales thymectomisées à la naissance et greffées avec un thymus NZB retrouvent leur capacité immunitaire mais développent l'anémie hémolytique auto-immune même si les greffons sont enfermés dans des membranes millipores (MASTERS et SPURLING, 1967), (2).

Des manifestations auto-immunes peuvent survenir au cours des syndromes d'insuffisance immunitaire. L'anomalie la plus fréquente est l'apparition d'auto-anticorps anti-érythrocytes avec positivité de la réaction de COOMBS.

L'absence de thymus, tout en provoquant une insuffisance de cellules immunologiquement compétentes thymo-dépendantes, favoriserait l'auto-réactivité des cellules immunologiquement compétentes qui ne sont pas ou qui ne sont plus thymo-dépendantes. Ceci semblerait vrai non seulement pour l'absence de thymus mais également pour des anomalies thymiques, (2).

Les anémies hémolytiques auto-immunes ont permis d'établir pour la première fois, la démonstration d'une maladie due à un auto-anticorps directement responsable de la destruction des propres cellules de l'organisme.

Il n'existe, jusqu'à présent, aucune preuve permettant d'affirmer que les antigènes des globules rouges sont bien les inducteurs spécifiques de la formation des anticorps.

L'auto-anticorps antiglobule rouge n'apparaît pas isolé mais fait partie d'un ensemble complexe d'autres anticorps. Cette complexité doit avoir une signification fondamentale.

Il est possible de définir la nature des immunoglobulines accrochées à la surface de l'hématie, (73).

Il s'agit généralement d'une $I_g G$ ou d'une $I_g M$ ou des deux à la fois.

Lorsqu'il s'agit d'une $I_g G$ la spécificité est, le plus souvent, celle d'un antigène du système Rh dit Hr.

La spécificité des auto-anticorps $I_g M$ est, le plus souvent, l'antigène I.

Les spécificités varient considérablement au cours des poussées successives.

En plus de ces changements de spécificité, il est, parfois, possible de reconnaître des changements dans la nature même de l'auto-anticorps, (73).

Peut-on dire alors que cet antigène est véritablement l'inducteur des auto-anticorps ?

A l'heure actuelle, aucune preuve n'est encore possible.

Les circonstances au cours desquelles ces auto-anticorps apparaissent sont au nombre de quatre : la néoplasie, les virus, une stimulation antigénique ou un médicament.

Il est possible que toutes ces causes aient en commun une perturbation profonde des mécanismes de formation des anticorps liée à la constitution génétique des sujets ce dont rendraient compte les modèles expérimentaux de la maladie chez les souris NZB, (73).

La variété des spécificités des auto-anticorps, la présence simultanée de plusieurs molécules distinctes de spécificité différente à la surface de l'hématie, la possibilité de coexistence d'un anticorps de type I_gG avec un auto-anticorps de type I_gM pouvaient faire penser que plusieurs clones de cellules immunologiquement compétentes étaient impliqués dans la formation de ces molécules.

Des anticorps anormaux ou des anticorps normaux, associés aux auto-anticorps anti-érythrocytes, ont été cherchés (74).

Chez ces malades on observe toute une variété d'anticorps satellites : anticorps anti-muscle lisse, anti-thyréoglobuline, anticorps anti-estomac...

L'auto-anticorps anti-érythrocyte n'est que l'un des éléments d'un désordre plus profond des systèmes formateurs d'anticorps.

Il semble facile d'expliquer l'existence de ces anti-

corps par un réveil de clones silencieux à la faveur d'un stimulus non spécifique. Il faudrait connaître la nature de cette stimulation. Ce n'est pas l'antigène spécifique, car il n'existe pas de réactions croisées entre tous ces antigènes, (73).

Dans les syndromes lymphoprolifératifs où la maladie concerne les cellules immunologiquement compétentes elles-mêmes, il n'est pas surprenant d'observer de profondes anomalies immunologiques, (73).

Il existe des anticorps anti-muscles lisses dans 20 % des maladies de HODGKIN, dans 10 % des lymphosarcomes.

Ces anticorps sont présents, également, dans une maladie aussi différente que l'hépatite chronique active.

Les anticorps contre les antigènes des groupes sanguins qui existent dans l'anémie hémolytique auto-immune sont aussi observés dans les cirrhoses biliaires primitives.

Les anticorps anti-mitochondries caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive ne s'observent pas dans les anémies hémolytiques auto-immunes.

Certains clones de cellules immunologiquement compétentes sont atteints à la fois dans ces deux maladies, alors que d'autres ne sont atteints que dans l'une d'entre elles.

L'étude de ces différents profils et de leurs convergences éventuelles pourraient montrer que des anticorps sont parfois produits alors que l'antigène spécifique n'est pas l'inducteur.

L'auto-antigène ne serait, alors, que la cible présente

par hasard dans l'organisme de l'un des nombreux anticorps formés au cours de la maladie, (73).

Un mécanisme de stimulation non spécifique pourrait être postulé dans de nombreux cas.

Un telle idée rendrait mieux compte de l'hétérogénéité des désordres immunologiques.

L'auto-anticorps n'est que l'un des éléments d'un désordre beaucoup plus global des cellules immunologiquement compétentes caractérisé par la production d'anticorps satellites dont les cibles pourraient ne pas concerner l'organisme lui-même.

Il est alors logique de s'interroger sur le rôle réellement inducteur de l'auto-antigène.

La découverte des analogies et des différences entre les maladies auto-immunes permettrait, peut-être, une meilleure compréhension des phénomènes physio-pathologiques en cause.

Des mécanismes capables de stimuler la formation d'anticorps multiples pourraient être en jeu.

La conception classique selon laquelle l'auto-immunisation apparaît à la suite d'une stimulation spécifique par un auto-antigène devenu anormal serait alors modifiée.

III - THYMOMES et PATHOLOGIE ASSOCIEE

A - TUMEUR du THYMUS et MYASTHENIE

F. JOLLY, en 1895, décrit "la myasthénie grave pseudo-paralytique" et réalise la démonstration électrique de l'épuisement myasthénique (79).

La découverte d'une tumeur du thymus à l'autopsie d'un malade mort de myasthénie est signalée par OPPENHEIM en 1889, puis par L. LAQUER et C. WEIGERT en 1901 (79).

Dès lors l'attention est attirée sur les relations possibles entre la pathologie du thymus et la myasthénie.

1 - Fréquence de l'association tumeur thymique - myasthénie

La fréquence de l'association tumeur thymique - myasthénie doit être envisagée sous deux angles :

- . fréquence de la myasthénie chez les sujets porteurs d'une tumeur du thymus,

- . fréquence des tumeurs du thymus au cours de la myasthénie.

a) L'évaluation de la fréquence de la myasthénie au cours des tumeurs du thymus est diversement appréciée

J.F. HALE et E.F. SCOWEN, après l'étude de différentes statistiques, retiennent la proposition suivante (77) :

"parmi les sujets porteurs d'une tumeur du thymus, il

n'y en a probablement pas moins du tiers et presque certainement pas plus de la moitié qui sont myasthéniques".

b) La fréquence des tumeurs thymiques au cours de la myasthénie est bien moins controversée.

Elle est aux environs de 15 %, (80).

2 - Relations chronologiques entre la tumeur thymique et la myasthénie.

La chronologie des rapports entre la tumeur thymique et la myasthénie est inconnue.

La myasthénie et la tumeur thymique peuvent être reconnues dans la même période.

Le plus souvent la myasthénie se manifeste en premier et permet la découverte du thymome.

Toutefois, depuis que la présence d'un thymome entraîne la recherche d'un bloc neuromusculaire, il est apparu que le thymome peut précéder la myasthénie (79).

Exceptionnellement, la myasthénie peut apparaître après l'ablation de la tumeur du thymus.

En fait, la chronologie est difficile à apprécier. La tumeur thymique est, en général, cliniquement latente. Elle ne devient apparente, par la radiologie, qu'à partir d'un volume notable.

En d'autres termes, on peut dire que la tumeur a précédé la myasthénie, mais il est toujours fort difficile d'affirmer le contraire.

3 - La tumeur thymique associée à la myasthénie

a) Diagnostic de la tumeur thymique chez un myasthénique

Le plus souvent, la tumeur thymique n'a pas de symptomatologie clinique. Ce sont les examens complémentaires systématiques du myasthénique qui permettent sa découverte.

Exceptionnellement, elle peut se révéler par des signes de compression médiastinale (91).

Les tumeurs thymiques associées à la myasthénie sont, le plus souvent, des tumeurs encapsulées et clivables.

On observe, dans ce cadre, un taux important de tumeurs petites ou très petites.

Pour LEGGS et BRADY le poids moyen des thymomes avec myasthénie est de quatre vingt grammes (85).

b) Nature de la tumeur

Il s'agit toujours d'une tumeur bien caractéristique : le lympho-épithéliome.

Cette notion est largement appuyée par les relations de CASTLEMAN et NORRIS, de THOMPON et THACHENAY, de WILHNIS, EDMIMDS et CASTLEMAN, et par l'ensemble des grandes enquêtes statistiques (80).

Les deux types principaux de cellules thymiques, thymocytes et cellules épithéliales, participent à la prolifération tumorale.

Cependant, les tumeurs de structure lympho-épithéliale ne sont pas spécifiques de la myasthénie et des tumeurs histologiquement identiques peuvent exister en l'absence de myasthénie (80).

c) Malignité de la tumeur thymique chez le myasthénique

L'évaluation de la malignité des thymo-épithéliomes est très malaisée.

En pratique, la plupart des thymomes associés à une myasthénie sont des tumeurs qui demeurent encapsulées.

La fréquence de la malignité des tumeurs thymiques paraît se situer au voisinage de 25 % des cas (79).

Même lorsqu'elle a des caractères de malignité, la tumeur est loin d'être toujours directement responsable de l'évolution fatale.

4 - La myasthénie associée à la tumeur thymique

Aspects cliniques et évolutifs de la myasthénie.

La myasthénie associée à la tumeur thymique est grave. Elle se singularise par quelques points (80) :

- sa sévérité particulière,

- son apparition tardive après 30 ans,
- l'atteinte des deux sexes avec une égale fréquence.

Elle a un aspect clinique plus sévère et une évolution plus grave que les formes communes de la maladie.

La gravité de la myasthénie se manifeste par la diffusion des manifestations cliniques. La correction des troubles nécessite des doses élevées de médication anti-cholinestérase.

Des rémissions sans relation avec le traitement radiothérapique ou chirurgical de la tumeur sont possibles. Ces rémissions sont exceptionnelles et rarement prolongées.

Le pronostic des tumeurs thymiques avec myasthénie dépend de l'évolution de la myasthénie plus que de celle de la tumeur.

La myasthénie, dans notre observation, a été transitoire et bénigne ce qui est inhabituel chez les malades porteurs d'un thymome. Elle a disparu, comme dans l'observation de LENORMAND (86), après un traitement par la prostigmine. Elle était associée à un thymome fuso-cellulaire.

5 - Influence du traitement de la tumeur thymique sur l'évolution de la myasthénie

L'influence du traitement de la tumeur thymique sur l'évolution de la myasthénie est discutée.

Les progrès de la chirurgie thoracique et des méthodes de réanimation respiratoire ont considérablement réduit le

risque opératoire (84).

D'un autre côté, les thymomes sont radio-sensibles. Cependant, si l'irradiation agit sur les lymphocytes, il semble que la population cellulaire réticulo-épithéliale soit peu modifiée.

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'intervenir sur le thymome en raison de son potentiel d'évolution maligne et de sa tendance évolutive régionale (80).

La plupart des statistiques conduisent à douter de l'influence de la thymectomie ou de la radiothérapie thy-mique sur le cours évolutif des myasthénies associées à un thymome.

L'examen de séries limitées (J. KREEL et Coll, 1967, H. LEBRIGAND, 1967) montre que la thymectomie peut entraîner une rémission prolongée et tout-à-fait inattendue, voire une guérison apparente (80). Elle permet de réduire les doses de médication anti-cholinestérase et, dans certains cas, autorise le sujet à reprendre une vie sociale normale.

Les résultats de la chirurgie des thymomes confirment l'existence d'une relation entre la tumeur du thymus et la myasthénie mais elle est plus complexe qu'un simple lien de cause à effet.

6 - Nature du lien entre tumeur thymique et myasthénie

Le mécanisme physiopathologique qui relie la tumeur

thymique à la myasthénie n'est pas encore connu.

Plusieurs hypothèses ont été émises :

a) Hypothèse de l'élaboration d'une substance curarisante par le thymus

Le potentiel de plaque est peu différent du potentiel nécessaire au développement d'un potentiel propagé à l'ensemble de la fibre musculaire. La marge de sécurité étant faible, toute diminution de l'amplitude du potentiel présynaptique fera tomber le potentiel de plaque au-dessous du seuil de son efficacité avec, pour conséquence, un bloc de la transmission neuromusculaire.

Dans le cadre de la théorie de la transmission chimique deux hypothèses sont proposées pour expliquer le bloc neuro-musculaire :

- le trouble est de nature présynaptique.

Il est dû à une diminution du contenu en acétylcholine de chacun des quanta libérés par le nerf.

- il peut s'agir d'une sensibilité diminuée des récepteurs de la plaque motrice sous l'influence d'une substance ayant des propriétés analogues à celles du curare.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche d'une substance analogue au curare dans le sérum des myasthéniques ou à partir d'extraits de leur thymus.

GOLDSTEIN (1968) injecte à des cobayes des extraits de thymus de veau (83).

Ils produisent des lésions musculaires à type de myosite constatées histologiquement, d'abord sans trouble fonctionnel, mais produisant un blocage neuro-musculaire si leur administration est prolongée.

GOLDSTEIN suppose que le thymus secrète une substance agissant sur la transmission neuro-musculaire, la thymine, élaborée en excès dans la myasthénie (83).

Les exceptionnelles expérimentations positives (WILSON et Coll. 1953, RIDER, 1955, PARKES et MCKINNA, 1967) n'ont pas été confirmées (2).

Au cours de cette hypothèse on suppose que les structures de la jonction neuro-musculaire sont intactes.

Or, après coloration vitale, les plaques motrices sont anormales. La microscopie électronique permet de préciser la nature des altérations : augmentation de la fente synaptique primaire, diminution ou disparition des fentes synaptiques secondaires (80).

Il est nécessaire de tenir compte de ces anomalies pour expliquer la dégradation de la transmission neuro-musculaire chez le myasthénique.

b) Hypothèse de l'intervention d'un mécanisme immunitaire

L'intervention de phénomènes auto-immunitaires dans la myasthénie est une notion qui s'est imposée à la fois sur

des arguments anatomo-cliniques et sur des constatations biologiques (80).

J.A. SIMPON (1960) fut frappé de la fréquence suivant laquelle certaines affections, généralement considérées comme relevant d'un processus auto-immunitaire, sont associées à la myasthénie (95).

Ces affections sont les suivantes :

- le lupus érythémateux disséminé,
- la polyarthrite chronique évolutive,
- les polymyosites,
- les affections thyroïdiennes,
- les anémies arégénératives...

Cette hypothèse s'est trouvée rapidement confirmée.

Le sérum des myasthéniques porteurs d'un thymome contient presque constamment (95 à 100 % des cas) des anticorps anti-muscle (STRAUSS et Coll., 1966, GOSTERHIERS, 1967), (96, 92).

Les anticorps circulants, mis en évidence chez les myasthéniques, se fixent à la fois sur les muscles striés et sur le cytoplasme de certaines cellules thymiques. Il semble donc que l'antigène soit présent au sein du thymus (88).

Plusieurs publications (K. HEMY et Coll., 1966, R.L. Van de VELDE et N.B. FRIEDMER, 1966) rappellent l'existence, au sein du thymus d'éléments cellulaires ayant tous les caractères d'une véritable cellule musculaire striée (97). Ces cellules sont mises en évidence au sein des thymomes de structure lympho-épithéliale. Elles réagissent avec les anti-

corps anti-muscle (80).

D'autres anticorps ont été trouvés chez les myasthéniques (anticorps anti-nucléaire, anti-thyroïdien, anti-muqueuse gastrique...) ce qui confirme l'hypothèse d'un désordre immunologique (79).

Pour expliquer la formation d'auto-anticorps deux hypothèses ont été envisagées :

1) L'anomalie thymique serait la première en date

La prolifération néoplasique pourrait entraîner un effondrement de l'auto-tolérance. Les lymphocytes seraient mal informés de leur compatibilité avec le muscle strié et déclencheraient des réactions immunitaires pathologiques.

Les anticorps pourraient se fixer sur les récepteurs de la plaque motrice pour y exercer une action curarisante. Les recherches morphologiques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

La thymectomie a des effets inconstants sur la myasthénie.

2) La maladie de la jonction neuromusculaire serait première en date et d'origine mystérieuse

Elle provoquerait des altérations musculaires. Les lymphocytes déclencheraient le processus immunitaire qui entraînerait la formation d'anticorps anti-muscle et anti-thymus.

Cette hypothèse expliquerait d'une part la perpétuation de la maladie auto-immune et, d'autre part, dans des thymomes.

Le mécanisme de la réaction immunitaire reste peu clair.

Au voisinage d'un thymome le tissu thymique normal renferme des follicules germinatifs semblables à ceux qui caractérisent le thymus des myasthénies sans tumeur.

Quelque soit le mécanisme déterminant, les phénomènes d'auto-immunité doivent intervenir dans le développement de la myasthénie.

On ne peut discuter la signification des anticorps circulants sans rappeler qu'ils manquent deux fois sur trois dans les myasthénies sans tumeur, sont constants dans les myasthénies avec thymomes, sont présents dans les thymomes sans myasthénie décelable (87).

Pour ces raisons, il semble que les anticorps circulants ne soient qu'un témoin parmi d'autres du conflit immunologique.

Les anticorps anti-muscle, les altérations de la fibre musculaire, les infiltrats lymphocytaires peuvent être considérés comme les divers indices d'un processus auto-immunitaire.

Dans une première période, il pourrait évoluer sous la forme d'une immunité cellulaire. Il en résulterait des altérations de la fibre musculaire. La transmission neuromusculaire ne se ferait plus.

Eventuellement, la destruction de certaines fibres musculaires libèrerait une quantité importante d'antigènes et pourrait induire une autre forme de réaction immunitaire avec apparition d'anticorps circulants.

Chez les sujets porteurs d'un thymome, l'existence d'un antigène commun aux muscles et à la tumeur thymique pourrait entraîner l'apparition d'anticorps circulants avant même que l'altération des fibres musculaires ne soit induite (80).

Enfin, il faut noter que les thérapeutiques habituellement utilisées dans les maladies auto-immunes ont, dans la myasthénie, des effets contestés (80).

La corticothérapie fait courir des risques. Elle ne doit être mise en oeuvre que dans le cadre d'un service de réanimation respiratoire.

Les immunosuppresseurs n'ont apporté aucun progrès.

B - TUMEUR THYMIQUE et ERYTHROBLASTOPENIE

Les tumeurs du thymus ne s'accompagnent que très rarement de troubles hématologiques. Parmi ceux-ci, l'érythropénie est la plus fréquente et la mieux individualisée.

L'érythroblastopénie caractérisée par une dépression ou une disparition de la lignée érythroblastique a été décrite par KAZNELSON en 1922 (101).

Son association à une tumeur thymique a été signalée par MATRAS en 1928 (101).

Il s'agit d'une entité importante par ses implications dans le domaine de l'érythropoïèse et de l'immunopathologie.

1) Le syndrome thymome - érythroblastopénie

L'association thymome - érythroblastopénie est rare parmi l'ensemble des thymomes : 2 à 10 % des cas selon les appréciations (100).

Par contre, parmi les érythroblastopénies de l'adulte, la découverte d'un thymome est fréquente : un cas sur deux (101).

Ces estimations soulignent l'importance d'une recherche systématique d'une tumeur thymique devant un syndrome d'érythroblastopénie chronique de l'adulte.

Cette association atteint plus souvent la femme que l'homme, survient entre cinquante et soixante ans.

Les circonstances de découverte peuvent varier d'un cas à l'autre.

- . Le plus souvent le thymome sera découvert à l'occasion de l'anémie.

- . La tumeur médiastinale peut être connue longtemps avant l'apparition de l'anémie.

- . Dans d'autres cas, l'anémie se développe dans les années suivant l'exérèse ou l'irradiation d'une tumeur thyroïdienne apparemment isolée (109).

- . Exceptionnellement, le thymome semble n'apparaître qu'après l'installation de l'anémie. On peut alors penser à une succession réelle ou à une insuffisance des moyens de détection au départ.

Ces particularités chronologiques ont des implications dans le domaine pathogénique.

L'examen clinique montre une pâleur des téguments et des muqueuses. On trouve rarement une augmentation modérée du volume du foie et de la rate sauf en cas d'hémolyse associée ou d'hémosidérose.

Parfois, un syndrome hémorragique révèle l'existence d'une thrombopénie associée.

La présence de signes cliniques de myasthénie dans les mois ou les années précédant l'apparition de l'anémie aplasique est une autre possibilité.

L'existence d'antécédents infectieux répétés suggère un trouble des défenses immunitaires.

Les examens hématologiques, dans la majorité des cas, ne révèlent des anomalies qu'au niveau de la lignée rouge.

- l'hémogramme montre :

- . une hémoglobine très basse,
- . l'absence de réticulocytes,
- . des hématies normo ou légèrement macrocytaires,
- . une éosinophilie et une lymphocytose modérées.

- le myélogramme est riche mais totalement dépourvu d'érythroblastes.

Une lymphocytose modérée est possible. Elle disparaît lors des rémissions.

L'éosinophilie médullaire est rare et, probablement, sans signification (101).

Plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur l'existence de petites cellules d'aspect lymphocytaire à cytoplasme sombre très basophile, à noyau picnotique, dont on a discuté la nature précise : lymphocytes ou érythroblastes jeunes modifiés, voire même "cellules souches" (101).

Pour certains, leur présence est caractéristique du syndrome thymome-érythroblastopénie. Mais on les rencontre également dans les érythroblastopénies d'autre nature.

D'autres auteurs leur donnent une signification pronostique favorable, leur existence annonçant la survenue de

rémissions de bonne qualité (101).

- la biopsie médullaire confirme les données du myélogramme. Elle précise mieux la richesse cellulaire et l'éventuelle présence d'infiltrats lymphocytaires.
- les signes d'hémolyse sont, habituellement, inexistants.
- les explorations isotopiques par le Fer 59 confirment la faible synthèse de l'hémoglobine et l'absence d'érythropoïèse extramédullaire.

La décroissance plasmatique est très ralentie, l'incorporation globulaire est effondrée, la captation osseuse est presque nulle.

L'érythroblastopénie est grave. Elle est responsable d'une anémie sévère qui soumet les malades aux risques des transfusions.

Bien que l'atteinte de la lignée rouge soit le fait dominant, la dépression des autres lignées est possible (101).

Elle est associée, dans un quart des cas, à une atteinte de la lignée blanche, de la lignée plaquettaire ou des deux lignées comme ce fut le cas chez notre malade.

Trois éventualités sont à distinguer :

- l'aplasie survient après une longue phase d'érythroblastopénie pure.

- la pancytopénie peut être présente d'emblée dès le diagnostic de thymome.

- plus rarement, il s'agit d'une bicytopénie se complétant par la suite.

L'existence de pancytopénie, surtout d'emblée, a un pronostic sombre. Dans cette éventualité, la survie est réduite et les rémissions sont de mauvaise qualité. D'autres caractères individualisent ces cas de thymomes avec aplasie initiale :

- la prédominance féminine n'est plus trouvée.

- le syndrome touche des sujets beaucoup plus jeunes.

2 - La tumeur thymique

La découverte de la tumeur thymique au cours des érythroblastopénies est avant tout une donnée radiologique.

Son importance, notamment sur le plan thérapeutique, est telle qu'un protocole rigoureux est obligatoire pour la découvrir. Il doit aller, si nécessaire, jusqu'à la médiastinographie gazeuse, la thoracotomie exploratrice (101).

Le plus souvent, il s'agit d'une tumeur bénigne, encapsulée, lobulée, homogène, pesant de quelques dizaines de grammes à mille grammes.

Le type histologique caractéristique est le type fusocellulaire.

Plus rarement on trouve le type mixte lympho-épithélial.

Exceptionnellement il s'agit du type lympho-plasmocytaire.

Au type fusocellulaire correspond le forme prédominante d'envahissement thoracique : moins de 10 % des cas.

3 - Les anomalies associées au syndrome thymome-érythroblastopénie.

Des anomalies variées peuvent s'associer au syndrome thymome - érythroblastopénie.

- une myasthénie s'observe dans 15 % des cas. Sa nature auto-immune est actuellement admise. Elle peut être présente lors de la découverte de l'anémie ou regagner lors de son installation.

- une hypogammaglobulinémie existe dans 10 % des cas. (109).

- le syndrome thymome - érythroblastopénie peut aussi comporter une hémolyse auto-immune avec test de COOMBS positif et ceci dans 10 % des cas.

Il est possible que l'anémie hémolytique à auto-anticorps précède l'apparition de l'érythroblastopénie.

L'exérèse de la tumeur entraîne, parfois, la négativation du test de COOMBS.

- Plus rarement le syndrome thymome-érythroblastopénie peut être associé à la présence de cellules LE, d'anticorps antinucléaire, d'un lupus érythémateux disséminé, d'une myosite, d'une myocardite, d'anticorps antithyroïdien, du facteur rhumatoïde, d'une hypergammaglobuline, d'un diabète, d'un cancer...

La plupart de ces maladies ont une nature auto-immunitaire et permettent d'éclairer, indirectement, la nature de l'érythroblastopénie.

4 - Evolution et traitement

En l'absence de thérapeutique spécifique l'anémie suit une évolution chronique.

Des rémissions spontanées ont été signalées. Mais elles sont rares et non définitives.

Les moyens utilisés sont : la thymectomie, la corticothérapie, l'irradiation de la loge thymique, la splénectomie, l'androgénothérapie.

Il n'existe pas de schéma thérapeutique codifié.

On a constaté que les rémissions hématologiques de bonne qualité, donc les survies les plus prolongées, n'apparaissent qu'après une thymectomie au minimum (101).

Actuellement la thymectomie occupe la première place.

Elle a cependant des résultats inconstants. Dans 50 % des cas elle entraîne une guérison ou une amélioration. L'hypogammaglobulinémie associée ne réagit pas à l'intervention. Lorsque l'érythroblastopénie ne cède pas à ce traitement, la corticothérapie est la méthode de choix (80).

Le but du traitement est d'espacer et, si possible, de supprimer les transfusions sanguines.

La thymectomie et l'hormonothérapie permettent des rémissions de bonne qualité et entraînent des conditions de survie meilleure.

5 - Pathogénie

La pathogénie de ce syndrome n'est pas encore connue.

La fréquence des thymomes dans le cadre des érythroblastopénies n'autorise pas l'hypothèse d'une simple coïncidence.

Pour tenter d'expliquer l'association thymome - érythroblastopénie plusieurs hypothèses ont été émises. Elles doivent tenir compte des faits suivants :

- l'association thymome - érythroblastopénie est rare.
- l'érythroblastopénie est contrôlée de façon inconstante par la thymectomie.

- les relations entre le thymus et l'hématopoïèse sont suggérées par plusieurs données (99) :

. le thymus foetal contiendrait des précurseurs des lignées rouge et granuleuse,

. certains auteurs ont trouvé des réactions érythroblastiques à tous les stades de maturation dans le thymus d'enfants décédés accidentellement.

. expérimentalement la thymectomie chez l'animal empêche la disparition des éléments myéloïdes de la rate.

Des souris thymectomisées puis irradiées ont, par la suite, une granulopoïèse imparfaite.

Chez le hamster, elle entraîne une aplasie médullaire (101).

. l'irradiation thymique chez le nouveau-né humain entraîne un déficit en immunoglobulines, une aplasie lymphoïde et médullaire. Mais la thymectomie entraîne un état d'infirmité immunologique et les modifications sanguines peuvent ne pas être spécifiques et s'intégrer dans un trouble global de la croissance.

De plus, il n'est pas possible d'assimiler les effets expérimentaux des thymectomies à ceux produits par un thymome. Les cellules tumorales conservent un certain nombre de fonctions physiologiques.

Les deux hypothèses évoquées pour expliquer l'association thymome-érythroblastopénie sont les suivantes :

a) Le thymus interviendrait directement sur l'érythropoïèse en sécrétant un facteur humoral.

L'érythroblastopénie serait due à la sécrétion quantitativement anormale de ce facteur (105).

La persistance ou l'apparition de l'érythroblastopénie après thymectomie pourrait s'expliquer par le fait que le tissu lymphoïde périphérique puisse prendre le relai du thymus.

Il n'existe pas de preuves expérimentales et l'érythropoïétine, qui est actuellement le seul facteur humoral connu, est toujours normale au cours des thymomes.

b) La deuxième hypothèse suggère la formation d'anticorps soit contre l'érythropoïétine soit contre les érythroblastes.

Des manifestations auto-immunes peuvent compléter un syndrome thymome - érythroblastopénie suggérant que l'érythroblastopénie puisse être leur équivalent.

Certains faits permettent de penser que des anticorps pourraient agir sur les précurseurs de la lignée rouge (101) :

- l'isoimmunisation rhésus peut s'accompagner de dépression érythroblastique.

- des épisodes d'érythroblastopénie compliquent l'anémie des souris NZB.

- des crises aplasiques peuvent survenir au cours d'anémies hémolytiques à auto-anticorps ou les précéder.

- des épisodes d'érythroblastopénie peuvent survenir

au cours de syndromes lympho-prolifératifs.

- YUNIS a montré la présence d'antigène sur les proérythroblastes (101).

- les réponses favorables à la corticothérapie, à la splénectomie suggèrent la correction d'un trouble immunologique.

L'existence d'auto-anticorps anti-érythroblastes étant admise. il faut connaître l'origine des auto-anticorps et leurs rapports avec la présence d'un thymome.

Certains faits permettent de suggérer que le thymus est le lieu de synthèse des auto-anticorps :

- tous les états d'auto-immunité s'accompagnent d'une pathologie thymique.

- on peut induire une anémie hémolytique chez des souris thymectomisées par transplantation, en chambre millipore, de thymus NZB.

- lorsque la thymectomie entraîne la disparition d'une anémie à auto-anticorps on peut penser que l'on agit sur le lieu de production des globulines anormales.

Certains arguments sont contre le concept du thymus siège de la production d'auto-anticorps.

- l'exérèse du thymus des souris NZB n'empêche pas le développement ultérieur de l'anémie hémolytique.

- au cours du syndrome thymome - érythroblastopénie l'anémie peut survenir après la thymectomie (109).

- la thymectomie donne des résultats inconstants sur l'érythroblastopénie et nuls sur l'hypogammaglobulinémie.

Ainsi le thymome ne peut pas être rendu responsable de l'hypogammaglobulinémie. Il doit en être de même pour l'érythroblastopénie. D'ailleurs, hypogammaglobulinémie et érythroblastopénie peuvent coexister sans thymome.

Le phénomène primaire serait le processus auto-immunitaire. Les lésions thymiques seraient secondaires à des lésions auto-immunes de la glande. Des clones interdits seraient alors formés et réagiraient avec des auto-antigènes.

L'érythroblastopénie avec thymome serait donc très probablement une manifestation d'auto-immunité.

En faveur de cette hypothèse il faut ajouter la démonstration de KRANTZ et KAO qui ont montré, par immunofluorescence, la présence d'anticorps antiérythroblaste chez des sujets ayant une érythroblastopénie (106).

Toutefois, l'atteinte érythroblastique pourrait aussi bien résulter d'anticorps antiérythropoïétine.

Au cours des érythroblastopénies le taux élevé de l'érythropoïétine semble aller contre cette hypothèse.

JEPSON et LOWENSTEIN ont montré que le sérum et les urines d'un sujet ayant une érythroblastopénie semblaient avoir une action contre l'érythropoïétine (105).

Pour FIELD et Coll. le facteur inhibant l'action de l'érythropoïétine ne semble pas être un auto-anticorps car il est détruit à - 20° et, d'autre part, la tumeur thymique de ces malades ne comporte pas la métaplasie folliculaire qui accompagne les auto-immunisations (101).

C - TUMEUR THYMIQUE - HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

Découverte par GOOD en 1953, l'association thymome - hypogammaglobulinémie a un grand intérêt car elle est à l'origine d'une partie des connaissances actuelles sur le rôle immunologique du thymus (118).

1 - Fréquence de l'association thymome - hypogammaglobulinémie

Les statistiques témoignent de la rareté de cette association (125) :

- SCHMID : 1 cas sur 169 thymomes
- MATHEY : aucun cas sur 43 thymomes
- LEBRIGAND : 2 cas sur 102 thymomes

Cependant cette rareté n'est, peut-être, qu'apparente. Il est possible que la fréquence de ces états s'avère, à l'avenir, moins exceptionnelle à mesure qu'ils feront l'objet de recherches systématiques.

GAFNI l'estime déjà à environ 6 % (116).

SHERMAN estime qu'environ 10 % des cas d'hypogammaglobulinémie acquise sont associés à un thymome (128).

Cette association atteint plus fréquemment la femme que l'homme et survient chez des sujets adultes ayant dépassé la quarantaine.

2 - La tumeur thymique

a) Diagnostic de la tumeur thymique

Le thymome peut être découvert avant, simultanément ou après la découverte de l'hypogammaglobulinémie.

Le plus souvent tumeur thymique et hypogammaglobulinémie sont découverts en même temps (120).

Dans deux cas l'hypogammaglobulinémie est apparue après la thymectomie.

La taille de ces tumeurs est variable mais, dans l'ensemble, elles sont visibles radiologiquement.

Leur poids varie entre quarante grammes et deux mille grammes avec une moyenne de cinq cents grammes (120).

b) Nature de la tumeur thymique

Les tumeurs thymiques sont d'origine épithéliale et de structure fusiforme.

La plupart des tumeurs thymiques sont bénignes.

3 - Le syndrome de carence immunitaire

a) Les symptômes cliniques sont ceux liés au déficit en gammaglobulines : infections à répétition, altération de l'état général.

Les infections de la sphère ORL, les bronchites chroniques suppurées, les pneumopathies bactériennes et virales sont les manifestations infectieuses les plus fréquentes.

Elles entraînent, dans le tiers des cas, la constatation radiologique de bronchectasies.

Le développement ultérieur de dilatation des bronches est décrit dans certaines observations.

Les mycoses sont relativement fréquentes.

Les septicémies et les hépatites sont rares.

La diarrhée est un symptôme relativement fréquent.

Sa pathogénie est complexe : l'infection et le parasitisme sont très fréquemment trouvés.

Le traitement par les gammaglobulines améliore souvent les malades (114).

La carence en I_A , par absence des plasmocytes sécréteurs dans le chorion de la muqueuse intestinale, est pour CRABBE et HAEMENS le fait pathologique dominant au cours de

de l'entéropathie des gammaglobulinémies (113).

L'altération de l'état général est provoquée par l'infection et peut être assimilée au "Wasting disease" observé par MILLER chez la souris thymectomisée (51).

La déclaration à l'âge adulte de ces accidents infectieux témoigne du caractère acquis de l'hypogammaglobulinémie.

b) Les examens complémentaires

- la protidémie totale est diminuée.
- l'électrophorèse des protides objective :
 - . une hypoalbuminémie,
 - . une diminution très importante des gammaglobulines,
 - . une augmentation des α_2 globulines.
- l'immunoélectrophorèse montre la présence de faibles quantités d'immunoglobines.

le déficit porte sur les $I_g G$

les $I_g A$

les $I_g M$ sont variables.

- les désordres immunologiques qui résultent de cette carence en immunoglobines sont toujours retrouvés :

. absence ou taux très diminué des isoagglutinines régulières,

- . absence ou taux très diminué des anticorps induits par des vaccinations antérieures.

- . absence d'élévation du taux de ces anticorps après revaccination.

- l'étude de l'immunité cellulaire révèle des perturbations :

- . négativité des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à la tuberculine et à d'autres antigènes normalement sensibilisants : histoplasmine, candidine...

- . création inconstante ou transitoire d'un état de sensibilisation retardée à un antigène artificiel tel le DNCB.

- . le rejet des homogreffes de peau s'effectue dans des délais plus longs.

- . le pourcentage de transformation blastique des lymphocytes périphériques cultivés in vitro et stimulés par divers substances ou antigènes est fortement diminué.

- des anomalies biologiques auto-immunes ont été notées :

- . présence d'anticorps antinucléaire,
antiérythrocytaire,
antimuscle strié,
antithyroïde

- . présence de cellules LE

- . présence du facteur rhumatoïde.

- moëlle osseuse : les plasmocytes sont très diminués ou absents.

- ganglions lymphatiques :

. disparition des centres germinatifs et des plasmocytes,

. l'architecture ganglionnaire est modifiée : peu de follicules primaires, absence de follicules secondaires.

4 - Manifestations associées au syndrome thymome - hypogammaglobulinémie.

La fréquence la plus élevée et la diversité des associations auto-immunes paraissent appartenir aux thymomes avec hypogammaglobulinémie (120).

La plus importante est représentée par l'érythroblastopénie.

5 - Evolution et traitement

L'hypogammaglobulinémie confère au thymome une gravité pronostique. La mort survient dans 80 % des cas.

La thymectomie ne fait pas remonter le taux des immunoglobulines.

Le traitement des syndromes infectieux est symptomatique.

6 - Pathogénie

Plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer les relations qui existent entre tumeur thymique et hypogammaglobulinémie (125).

- a) SHERMANN pense que l'anomalie thymique est le
phénomène initial (125).

Les thymomes à prédominance de cellules fusiformes sont pauvres ou dépourvus de lymphocytes. Ils sont fonctionnellement peu actifs.

Cette diminution de lymphocytes serait à l'origine de la déficience de la synthèse des gammaglobulines.

- b) Pour GOOD et BARANDUN la disparition des centres
germinatifs ganglionnaires et des plasmocytes re-
présente le phénomène initial (125).

Elle entraînerait un déficit dans la synthèse des immunoglobulines et, par un mécanisme compensateur, une prolifération thymique à cellules fusiformes.

La persistance de la carence en immunoglobulines après exérèse de la tumeur thymique représente l'argument majeur

de cette théorie.

GOOD suggère l'existence d'une substance lymphocyto-toxique endogène ou exogène qui serait responsable du déficit immunitaire et dont l'agent serait variable selon les cas : virus, auto-anticorps, substance chimique (125).

Une hyperplasie compensatrice des cellules épithéliales du thymus s'observerait alors et aboutirait à la formation d'un thymome.

- c) Le thymome est-il la cause de la carence immunitaire ou bien celle-ci a-t-elle pour conséquence le développement d'un thymome ? Sont-ils indépendants l'un de l'autre tout en étant l'expression d'une même anomalie ?

L'étude de la chronologie des symptômes n'apporte guère de réponse à ces questions. L'apparition de la tumeur est de date imprécise car le plus souvent elle est asymptomatique. La carence immunitaire se développe à bas bruit et la date de sa découverte ne préjuge pas du début de l'affection.

Les résultats de la thymectomie semblent indiquer que la tumeur n'a aucune responsabilité dans la carence immunitaire. Il n'y a jamais eu d'amélioration du syndrome immunitaire après thymectomie.

La tumeur thymique n'explique donc pas l'hypogammaglobulinémie. L'hypogammaglobulinémie pourrait, par contre, expliquer le thymome.

Le thymome pourrait représenter une hyperplasie réticulaire de compensation.

Pour GOOD, la prolifération cellulaire des thymomes est un phénomène compensateur secondaire à l'involution des autres organes lymphoïdes. Cependant, il reste à comprendre comment une prolifération avant tout de nature épithéliale pourrait compenser l'atrophie d'un système lymphoïde (120).

D - THYMUS et CARCINOGENESE

L'association fréquente d'un déficit immunitaire et de tumeurs diverses est plus qu'une coïncidence.

1 - Chez l'animal

L'expérimentation a mis en évidence deux actions opposées de la thymectomie.

- les animaux thymectomisés sont plus sensibles à l'action carcinogène du virus polyome et de certaines substances chimiques.

Cette constatation pourrait s'expliquer par le déficit immunitaire en considérant que les réactions immunitaires normales freinent le développement de certaines tumeurs (140).

- Les souris AK développent spontanément une leucémie lymphoïde. La thymectomie réduit sa fréquence.

Peut-être s'agit-il là d'une action favorisante, sur cette leucémie particulière, du facteur humoral thymique stimulant la lymphocytose (140).

La dépression immunitaire déterminée par la thymectomie, l'administration de corticoïdes ou d'autres drogues immunodépressives, les désordres immunoprolifératifs accroissent la fréquence des hématosarcomes.

Les insuffisances immunitaires, les désordres lympho-prolifératifs semblent favoriser la transformation maligne des cellules lymphoréticulaires (133).

Dans tous les cas la carcinogénèse semble plutôt liée à l'insuffisance immunitaire qu'à une anomalie thymique.

Le thymus pourrait intervenir d'une autre manière par la sécrétion d'un facteur freinant la croissance des tumeurs mis en évidence par SZENT, GYORGYI et Coll. (1962-1964), (137). Cette substance : la rétine (retarding factor) a été isolée par HEGYELI et Coll. (1963), (137).

Pour R. SCHWARTZ la prolifération incontrôlée de certains clones de cellules immunologiquement compétentes, prolifération qui peut se voir en cas d'insuffisance ou d'excès immunitaire, pourrait provoquer l'activation d'un virus oncogène contenu à l'état latent dans ces cellules (136).

Il reste à savoir pourquoi un organisme si habile à rejeter une greffe incompatible paraît incapable de détruire sa propre tumeur.

a) Les réactions immunitaires de l'organisme pourraient être déprimées de façon globale.

Un trouble spontané ou provoqué des réactions immunitaires pourrait donner à un clone de cellules transformées antigéniques le temps nécessaire pour atteindre un développe-

ment tel que le rythme d'accroissement l'emporte sur le nombre maximal de cellules que les réactions immunitaires de l'organisme, même restaurées, peuvent détruire (129).

b) La paralysie immunitaire

Un phénomène de paralysie immunitaire pourrait intervenir (129).

Un stimulus antigénique n'est immunisant qu'entre deux limites, en deçà et au-delà la réaction immunitaire peut ne pas se faire.

La paralysie immunitaire serait donc une tolérance par excès d'antigène. Elle expliquerait l'éclipse immunologique qui s'observe au-delà d'une certaine extension de la tumeur et qui cesse si une intervention thérapeutique, en opérant une réduction tumorale, assure aussi une réduction du stimulus antigénique.

c) L'organisme pourrait être tolérant pour ces antigènes

L'organisme pourrait avoir rencontré les antigènes liés à certains virus (virus de BITTNER, virus de GROS) dans la période d'immaturité immunologique.

Il s'en suivrait une tolérance.

Cette notion entraînerait une inefficacité de l'immunothérapie dans la leucémie spontanée de la souris et dans la leucémie aigüe humaine si elle en est l'équivalence. Il semble que ce ne soit pas le cas (129).

d) Les antigènes pourraient disparaître

Les antigènes associés aux tumeurs pourraient disparaître.

La réaction immunitaire pourrait elle-même effacer sa cible, l'antigène spécifique (129).

e) La facilitation immunologique et les anticorps bloquants.

Les réactions immunitaires pourraient favoriser la tumeur qui les a suscitées.

L'effet lytique des lymphocytes immuns serait bloqué par des anticorps sériques spécifiques des antigènes associés à la tumeur. Ces anticorps sont dits bloquants.

BIOZZI a pu sélectionner deux groupes de souris Swiss pour leur aptitude à synthétiser des anticorps humoraux, très bonne dans l'un, très mauvaise dans l'autre, sans qu'il y ait de différence dans l'intensité des réactions à médiation cellulaire (129). Or certaines tumeurs se développent mieux dans le groupe fabriquant beaucoup d'anticorps.

E - THYMUS et AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES

Les rapports du thymus avec les hémopathies peuvent être envisagés de deux façons.

Le thymus peut être tenu pour un organe lymphoïde atteint à ce titre par tous les processus pathologiques touchant le système hématopoïétique.

D'autre part, les hémopathies peuvent être initialement liées à une anomalie du thymus. Le thymus n'est plus un organe parmi d'autres, il est l'initiateur des troubles.

L'expérimentation animale laisse entrevoir le rôle important du thymus dans les leucémies, la maladie de HODGKIN.

Ce rôle est probable chez l'homme. Mais aucun argument formel n'a pu être avancé.

1 - Rôle du thymus dans la leucémogénèse

Le rôle du thymus dans la leucémogénèse expérimentale est prouvé chez les muridés (164).

Il n'est pas démontré chez l'homme même si l'associa-

tion d'hyperplasie du thymus et de certaines formes de leucémies ne semble pas une simple coïncidence.

La thymectomie bloque l'apparition des leucémies lymphoblastiques de la souris qu'elles soient spontanées comme la souche Akr, viro-induites (leucémie de GROSS sur la souche C₃H, de MOLONEY sur la souche Bal B), radio induites (expérience de KAPLAN sur la souche C₅7 BL6), chimio ou hormono-induites (153, 155).

L'effet thérapeutique des corticoïdes est dû à l'involution thymique qu'ils entraînent.

La greffe d'un thymus restaure l'aptitude à la leucémogénèse même si elle n'est faite que plusieurs semaines plus tard (144).

Cependant la thymectomie ne semble efficace que si elle est faite au stade préleucémique.

Ce stade, étudié par METCALF (162), est caractérisé par des modifications histologiques du thymus qui précèdent de plusieurs mois l'apparition de la leucémie. Ces modifications consistent en un amincissement du cortex par disparition des petits lymphocytes et en une augmentation de volume de la médullaire qui présente des centres germinatifs.

Les cellules épithéliales et réticulaires du thymus paraissent jouer un rôle essentiel dans ces modifications préleucémiques.

Ces états préleucémiques de la souris pourraient être rapprochés des états préleucémiques de l'homme.

Ces états sont différents :

- chez l'homme il s'agit d'un arrêt de maturation de la moelle avec neutropénie.

- chez la souris d'une déplétion lymphocytaire suivie d'une phase de régénération thymique.

La thymectomie, chez la souris, induit dans un faible pourcentage de cas l'apparition de leucémies myéloïdes dont la phase préleucémique est alors identique à celle de l'homme (152).

. METCALF et MILLER invoquent le rôle d'une hormone de stimulation lymphocytaire produite par le thymus (144).

La restauration du pouvoir leucémogène du thymus se fait même lorsque le thymus greffé secondairement est enfermé dans une chambre millipore (144).

. Une autre explication reste possible :

La leucémogénèse pourrait n'avoir lieu qu'à un moment précis de différenciation.

Les cellules initialement lésées par un stimulus leucémogène sont aptes à devenir leucémiques.

Elles ne suivront pas leur évolution leucémique si le thymus est absent.

Dès qu'il est greffé, et même après un long délai, la leucémogénèse redevient possible.

Chez un certain nombre d'animaux thymectomisés les leucémies qui apparaissent sont d'un autre type cytologique essentiellement myéloblastique.

L'apparition de leucémies myéloïdes chez les animaux thymectomisés pourrait être liée à des phénomènes immunologiques de tolérance.

Cette immunotolérance est démontrée, expérimentalement, sur des tumeurs greffées :

. La thymectomie chez des souris C_3H nouveau-nées permet, à ces animaux, de tolérer des tumeurs à mastocytes qu'ils rejettent normalement.

. la thymectomie facilite des tumeurs induites par le virus polyome, par l'absence de réactivité contre les néo-antigènes apparaissant dans les cellules néoplasiques de l'hôte infesté.

Ainsi dans les leucémies à point de départ thymique la thymectomie inhibe le développement de la leucémie et la greffe du thymus la restaure.

Il en est autrement dans les leucémies à point de départ extra-thymique qui sont l'exception chez les muridés mais, peut-être, la règle chez l'homme.

2 - Thymus et leucémies humaines (144)

L'association d'une leucémie aigüe et d'une hypertrophie thymique est connue de longue date.

Il s'agit de sujets jeunes. Les garçons sont beaucoup plus fréquemment atteints que les filles.

Il est difficile d'apprécier la fréquence de l'association thymome -leucémie. Elle paraît particulièrement fréquente en cas de lympho-sarcome du thymus.

La tumeur thymique peut être contemporaine de la leucémie ou découverte seulement à l'autopsie. Plus rarement elle précède la leucose.

Le type cytologique de la leucémie aigüe est presque toujours lymphoblastique.

COHEN signale l'observation d'une leucémie lymphoïde avec anémie hémolytique survenant chez un malade présentant depuis trente ans une myasthénie ce qui suggère l'existence d'une intervention thymique commune (145).

L'incidence de syndromes prolifératifs malins, lymphoïdes et réticulaires est particulièrement élevée dans les maladies par dysfonctionnement thymique.

Plus que l'hypertrophie thymique, l'involution thymique peut créer des troubles immunitaires responsables de

syndromes lymphoprolifératifs.

Si l'on obtient assez facilement une involution rapide du thymus par les différents médicaments utilisés en thérapeutique anti-leucémique, les thymectomies ont donné lieu à très peu d'essais et les résultats ont été peu encourageants.

Il est probable que les leucémies humaines n'obéissent pas aux mêmes lois que les leucémies murines, que le thymus n'y joue pas le même rôle.

Les leucémies humaines paraissent rarement à point de départ thymique.

Cette association plaiderait plutôt pour le renforcement de l'action du thymus que pour son ablation. Les extraits thymiques donnent des résultats peu probants.

Un thymus pathologique responsable de désordres immunitaires pourrait rendre l'organisme plus sensible à un agent leucémogène. La plus grande fréquence des leucémies et sarcomes lymphoïdes chez les sujets atteints de déficits immunitaires, de maladies auto-immunes ou ayant reçu du sérum anti-lymphocytaire irait éventuellement dans ce sens.

L'expérimentation, chez l'animal, montre que les liens entre thymus et leucémogénèse sont certains.

Ils sont plus difficiles à mettre en évidence chez l'homme.

Les liens entre l'état immunitaire thymo-dépendant du malade et la leucémogénèse ne font guère de doute.

THYMUS et MALADIE de HODGKIN

La localisation au thymus de la maladie de HODGKIN est relativement peu fréquente.

Lorsqu'elle semble atteindre uniquement le thymus son existence est discutée car certains thymomes ont des aspects histologiques voisins (148).

1 - Tumeurs granulomateuses du thymus et maladie de HODGKIN

La possibilité d'une localisation thymique de la maladie de HODGKIN a été signalée dès les premières descriptions anatomiques de la maladie.

Il faut la différencier du thymome granulomateux, forme anatomo-pathologique particulière des thymomes qui s'observe chez des adolescents ou des adultes jeunes.

Ils sont assez fréquents puisqu'ils représentent environ 20 % des tumeurs du thymus. Les signes cliniques et biologiques sont nuls. C'est une découverte radiologique.

Les ganglions du médiastin sont le plus souvent respectés en particulier les ganglions intertrachéobronchiques si souvent atteints dans la maladie de HODGKIN.

Le thymome est formé de masses uniques ou polylobées,

généralement bien limitées, encapsulées, fermes et homogènes à la coupe.

Le granulome est souvent moins important que dans la maladie de HODGKIN.

La fibrose y est moins dense.

Des cellules de grandes tailles plurinuclées ou possédant un gros noyau polylobé peuvent simuler les cellules de STERNBERG. Elles sont d'origine épithéliale, formées à partir des corpuscules de HASSAL dystrophiques et prennent des colorations cytochimiques particulières qui permettent de les distinguer des cellules de STERNBERG.

Un argument histologique important est la présence, en d'autres endroits de la tumeur, d'aspects plus habituels de thymomes (144).

Ces tumeurs ont l'évolution des thymomes et non celle de la maladie de HODGKIN.

L'exérèse, dans la majorité des cas, entraîne la guérison. Les récidives, lorsqu'elles se présentent, se font essentiellement sur un mode local.

La tumeur ne donne que rarement des métastases.

2 - Physiologie thymique et maladie de HODGKIN

- THOMSON en 1955 suggérait l'origine thymique de la maladie de HODGKIN (167).

Elle aurait été due à un dysfonctionnement thymique.

Cette hypothèse se heurte au fait que la localisation intrathymique de la maladie de HODGKIN est beaucoup moins fréquente que la découverte d'un aspect de thymus atrophique.

- Pour SVET-MOLDAVSKY la maladie de HODGKIN réalise un syndrome d'hypothyisme (168).

Elle réalise une atteinte de la population thymodépendante avec conservation de l'immunité humorale et perturbation de l'immunité cellulaire.

En fait (AISENBERG), les altérations de l'immunité cellulaire augmente progressivement au cours de l'évolution de la maladie de HODGKIN et, à une phase tardive, des troubles de l'immunité humorale peuvent apparaître (140).

BROWN et Coll. pensent que les troubles immunitaires chez le Hodgkinien sont fonction de l'extension de la maladie (144).

Il n'est donc pas possible d'assimiler la maladie de HODGKIN à un hypofonctionnement thymique.

L'atteinte fonctionnelle des T lymphocytes ne se rencontre que chez 20 % environ des malades au stade initial.

Au cours de la maladie de HODGKIN, si la lésion histologique ne siège pas dans le thymus, cela ne veut pas dire

que le thymus ne joue aucun rôle dans le déclenchement ou l'entretien de cette maladie. La lymphopénie sanguine, les troubles de l'immunité cellulaire, la déplétion progressive des territoires lymphoïdes ont vraisemblablement une signification importante dans le déroulement du processus pathologique (144).

IV - COMMENTAIRES à PROPOS de NOTRE OBSERVATION

Notre malade associait à un thymome d'importantes bronchectasies, témoin d'une carence immunitaire déjà ancienne objectivée par une hypogammaglobulinémie.

Cette pathologie nous fut révélée à l'occasion d'une érythroblastopénie, elle-même associée à une plasmocytose et une paraprotéine.

A - Le THYMOME est-il PRIMITIF ou SECONDAIRE aux
DESORDRES IMMUNOLOGIQUES ?

Dans notre cas la myasthénie a précédé de onze ans la découverte du thymome.

Ceci plaiderait plutôt pour l'existence d'une myasthénie primitive : maladie antigénique de la jonction myoneurale accompagnée d'anticorps antimyoïdes expliquant le développement du thymome.

Mais l'autre hypothèse (altération thymique primitive, origine d'une auto-immunisation créant la maladie musculaire) ne peut être écartée, le thymome en d'autres cas étant connu parfois même opéré ou irradié avant la découverte de la myasthénie.

La myasthénie de notre malade a été transitoire et bénigne, fait inhabituel chez les porteurs de thymome où la gravité est la règle.

Comme dans l'observation de LENORMAND et Coll. (86) traitée avec succès par la prostigmine pendant un an, elle avait disparu définitivement après l'interruption de ce traitement.

Le thymome était accompagné, selon la règle chez les myasthéniques, de la présence d'anticorps antimuscle strié et antithymique.

L'association à la myasthénie n'est rencontrée que dans 1/6 des cas, mais les 4/5 des myasthéniques présentent des anomalies histologiques du thymus (CASTAIGNE, 79).

B - L'ÉRYTHROBLASTOPENIE

L'érythroblastopénie apparaît elle-même, selon les diverses observations faisant état de cette association, en des délais très variables : pré-existante, simultanée ou consécutive à la révélation du thymome.

Dans notre cas elle suivit de six ans la découverte de ce dernier signant l'antériorité du thymome sur l'hémo-pathie.

L'érythroblastopénie n'est pas fréquente, n'accompagnant que 2 à 7 % des thymomes.

Soixante sept cas de cette association ont été recueillis par Jean BERNARD et DUMONT en 1970 (148).

Cette érythroblastopénie est grave, cause d'une anémie sévère associée dans 1/4 des cas à une bi ou tricytopénie comme ce fut le cas chez notre malade.

Elle demeure très inconstamment contrôlée par les tentatives thérapeutiques proposées comme complément à la thymectomie (androgènes, corticoïdes, immunodépresseurs).

C'est la moins exceptionnelle des hémopathies associées aux thymomes, accompagnant même 1/3 de ceux-ci lorsqu'il existe une hypogammaglobulinémie.

Onze cas sur 34 ont été réunis par TURIAF et BATTESTI. (125).

C - L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

L'hypogammaglobulinémie est retrouvée par TURIAF et BATTESTI dans 35 observations dont il convient de rapprocher le cas récent (1972) de LENORMAND et Coll. (86) qui associe chez un même malade : myasthénie, thymome, érythroblastopénie, désordres immunitaires multiples et hépatite cytolytique cirrhogène.

Cette dernière s'intègre à diverses maladies auto-immunes exceptionnellement rencontrées au cours des thymomes : polyarthrite chronique évolutive, amylose, lichen bulleux buccal, diabète, pemphigus, lupus érythémateux disséminé...

Il nous a été impossible de préciser dans l'observation de notre malade le début des troubles immunitaires. Aucune immuno-électrophorèse ni aucune exploration de l'immunité à médiation cellulaire n'avaient été pratiquées avant son admission.

Il est cependant séduisant de penser que ceux-ci ont été primitifs précédant de longue date le développement des bronchectasies, des épisodes infectieux répétés et peut-être le thymome et l'érythroblastopénie.

Ce double déficit de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire n'est pas fréquent au cours de la pathologie du thymus, celle-ci respectant habituellement le système burso-dépendant (123).

L'hypoplasie thymique avec lymphopénie (syndrome de NEZELOF) et l'aplasie thymique de DI GEORGE atteignent

électivement l'hypersensibilité retardée. Mais il est des déficits congénitaux mixtes (agammaglobulinémie alymphocytaire de type Suisse) associant une hypoplasie thymique à une double carence lymphocytaire et plasmocytaire.

TURIAF et BATTESTI en 1970 rapportent (125) deux cas d'hypogammaglobulinémie avec thymome.

- le premier s'accompagne d'une dilatation des bronches de la lingula,

- le second s'accompagne d'un diabète et d'un pemphigus.

Ils discutent à propos de deux hypothèses avancées pour expliquer les relations du thymome et de la carence en immunoglobines :

- atteinte primitive des centres germinatifs par un processus lymphocyto-toxique (virus, auto-anticorps...) selon GOOD qui engendrerait par compensation une prolifération thymique à cellules fusiformes (118).

- thymome primitif fusiforme pauvre en lymphocytes selon SHERMAN (128).

Nous pensons que chez notre malade la carence immunitaire, très probablement primitive car la dilatation des bronches était ancienne, a favorisé le développement du thymome ainsi que l'ont suggéré dans leur cas GILBERT (151) et LINDSTROM (158).

		Thymome	Hypo γ	Paraprotéine	Plasmocytose
ANDERSON et VYE 1967	Insuffisance cardiaque pic γ thymome + infiltration plasmocytaire	+	0	+	0
GILBERT, HARLEY et Al. 1968	Thymome + érythrobla- stopénie myélome I _g A échec de la thymectomie alkéran + prednisone	+	+	+	+
LINDSTROM WILLIAM BRUNNING 1968	Ostéolyse plasmocytaire électrophorèse normale thymome	+	0	0	+
TURIAF et BATTESTI 1970	thymome + DDB lingula thymome + diabète pemphigus	+	+	0	0
CAS PERSONNEL		+	+	+	+

D - PLASMOCYTOSE et PARAPROTEINE

Trois observations font état de cette association avec un thymome :

1 - ANDERSON et VYE (1967), (142)

Une malade âgée de 79 ans est hospitalisée pour une insuffisance cardiaque.

L'électrophorèse révèle un pic homogène dans les gammaglobulines.

La moelle osseuse est hyperplasique.

Les radiographies du squelette sont normales.

La malade meurt d'une embolie pulmonaire.

L'autopsie est faite. Un thymome et une infiltration lympho-plasmocytaire du thymus sont découverts.

2 - LINDSTROM - WILLIAMS - BRUNNING (1968), (158)

- Un malade âgé de 61 ans présente des douleurs dorsales.

Il a une tumeur médiastinale asymptomatique connue depuis six ans.

Les radiographies montrent une lésion destructive d'un pédicule vertébral.

Des cellules géantes de myélome sont découvertes dans la moelle.

- Le malade est opéré. L'histologie permet de faire le diagnostic de plasmocytome.

- Quelques mois plus tard il se plaint de douleurs thoraciques.

Une maladie de KAHLER est diagnostiquée.

Les électrophorèses du sang et des urines sont normales.

L'autopsie révèle un thymome et de nombreux plasmocytes dans la moelle osseuse.

3 - GILBERT - HARLEY et Al. (1968), (151)

Une malade âgée de 61 ans est hospitalisée pour une anémie et des douleurs dorsales.

Dans ses antécédents on note une masse médiastinale connue depuis dix ans.

Les examens complémentaires permettent de faire le diagnostic de maladie de KAHLER. Le pic homogène se trouve dans les bêta globulines. La protéine myélomateuse est une immunoglobuline I A_g. Il existe une protéinurie de BENCE-JONES.

Au thymome et à la maladie de KAHLER sont associés une érythroblastopénie, un syndrome de malabsorption de la vitamine B 12, un diabète, une atteinte cardiaque.

Comment, à partir de ces faits, interpréter notre observation ?

a) Etions-nous en présence d'une maladie de KAHLER authentique ?

Le développement d'hémopathies malignes au cours des thymomes a suscité plusieurs interprétations :

- la libération d'un clone cellulaire anormal s'expliquerait par la perte de contrôle immunitaire liée au développement du thymome.

La prolifération maligne au cours des affections immunologiques reçoit une explication dans les constatations expérimentales de METCALF chez la souris préparée par injections répétées d'albumine sérique (140).

- Les animaux thymectomisés sont plus sensibles à l'action carcinogène du virus polyome et de certaines substances chimiques (140).

- En revanche, l'effet favorable de la thymectomie sur l'évolution de la leucémie lymphoïde chez la souris AK s'expliquerait par la suppression d'altérations thymiques capables d'entraîner un processus malin lymphoïde (LAW et MILLER (157)).

b) Ne s'agirait-il pas plutôt dans notre observation d'une plasmocytose réactionnelle responsable d'une paraprotéine non myélomateuse selon les critères définis par SELIGMANN (165) ? :

- . taux de paraprotéine inférieur à 10 g par litre,
- . absence de dépression des immunoglobines normales,
- . absence de protéinurie de BENCE JONES.

Ces critères n'étant qu'incomplètement réunis chez notre malade, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude qu'il s'agissait d'une paraprotéine non myélomateuse.

c) Les altérations thymiques elles-mêmes pourraient, en effet, engendrer une telle plasmocytose réactionnelle selon le processus constaté à l'autopsie des souris NZB/BL ayant présenté une anémie hémolytique spontanée et évoqué par ALBAHARY et Coll. (140) à propos d'un cas récent (1972) associant : thymome, myasthénie et anémie hémolytique auto-immune.

L'examen histologique révèle dans le thymus de ces animaux des foyers lymphoplasmocytaires et parfois, dans divers organes, des cellules plasmocytaires à la limite de la malignité (MELLORS R.C. (161)).

d) L'observation de GILBERT (151) et celle d'ANDERSON (142) font apparaître d'autre part la grande vraisemblance d'un développement secondaire du thymome, conséquence très probable d'un trouble immunologique initial.

- Dans le cas de GILBERT :

. la thymectomie est sans effet alors que l'alkéran déprime la plasmocytose et la paraprotéine.

. la présence d'anticorps antimuscle dans la fraction I_gA suggérerait la possibilité d'un thymome secondaire à la protéine.

- Dans le cas d'ANDERSON :

le thymome ne fut révélé qu'à l'autopsie alors que la paraprotéine était déjà reconnue.

EN CONCLUSION

Nous proposons l'interprétation suivante dont nous ne méconnaissons pas la fragilité.

- Une altération thymique initiale dont la nature nous échappe (virale, chimique ...) a été, chez notre malade, l'origine d'un double déficit immunitaire :

. burso-dépendant responsable de l'hypogammaglobulinémie,

. thymo-dépendant responsable de la carence de l'immunité à médiation cellulaire.

- Deux maladies auto-immunes en ont été la conséquence : une myasthénie transitoire, une érythroblastopénie de survenue plus tardive.

- Un double processus réactionnel a entraîné :

. en réponse au déficit de l'immunité à médiation cellulaire : un thymome à cellules fusiformes.

. en réponse à l'hypogammaglobulinémie : une plasmocytose responsable de la paraprotéine.

-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CAZAL P. -
Physiologie du thymus.
Gaz. Méd. 76, 1087-1098 - 1969
- 2 - CAZAL P. -
Les fonctions du thymus
1 - 37
Pathologie du thymus chez l'adulte.
37ème Congrès Français de Médecine - Paris
Masson et Cie Editeurs - 1969
- 3 - COURY Ch. et CHEDRU F. -
Physiologie et pathologie du thymus.
Poumon 33, 881-924 - 1967
- 4 - COURY Ch. - CONSTANS P. - DELPIERRE F. -
Etude anatomoclinique et thérapeutique des tumeurs
thymiques de l'adulte.
Rev. Prat. 20, 3751-3775 - 1970
- 5 - COURY Ch. et Melle REICHEN Ch. -
Diagnostic clinique et paraclinique des tumeurs
de la loge thymique.
Gaz. Méd. 76, 1107-1118 - 1969
- 6 - ESCANDE J.P. et CAMBIER J. -
Le thymus.
Rev. Prat. 20, 3717-3724 - 1970
- 7 - GALY P. et LOIRE R. -
Les tumeurs du thymus à propos d'une statistique
chirurgicale de 103 cas.
Sem. Hop. Paris, 44, 1193-1202 - 1968

- 8 - GALY P. et RENAULT P. -
Formes anatomiques des tumeurs du thymus chez
l'adulte. - 43 - 113 -
Pathologie du thymus chez l'adulte
Masson et Cie Editeurs - 1969
- 9 - LAVAL P. - CLEMENT R. - ALMARIC R. et CLEMENT J.P. -
Radiothérapie des tumeurs malignes du thymus.
Poumon et Coeur, 23, 995-1011 - 1967
- 10 - LE BRIGAND H. - MERLIER M. - WAPLER C. - ROWECHAIZAMN A. -
ROJOSMIRANDA A. et VERLEY J. -
Sur le pronostic des tumeurs du thymus et sur leur
caractère paradoxal.
Presse Méd. 75, 1363 - 1967
- 11 - MATHEY J. - CALEY J.J. - de SAINT FLORENT G. - RENAULT P. -
LOGEAIS Y. - CADY P. et VANETTI A. -
Réflexions sur la chirurgie du thymus et de sa loge
Presse Méd. 76, 1551-1552 - 1968
- 12 - METCALF -
The thymus.
Springer, Ed. - 1966
- 13 - RENAULT P. -
Tumeurs du thymus et de la loge thymique.
Classification et nosologie.
Presse Méd. 76, 1553-1556 - 1968
- 14 - RIOUX C. et NEVEUX J.Y. -
Chirurgie du thymus.
Gaz. Méd. 76, 1165-1170 - 1969
- 15 - ROUJEAU J. -
Anatomie pathologique du thymus.
Gaz. Méd. 76, 1099-1106 - 1969

16 - RULLIERE R. - GIMBERT J.L. - COURY Ch. -
Exploration clinique et radiologique de la loge
thymique. - 114-154 -
Pathologie du thymus chez l'adulte.
Masson et Cie Editeurs - 1969

17 - VOISIN C. - RIBET M. - WATTEL F. et WALLAERT C. -
Les indications thérapeutiques dans les tumeurs
du thymus de l'adulte. - 243-260 -
Pathologie du thymus chez l'adulte.
Masson et Cie Editeurs - 1969

Thymus et développement du système lymphoïde

18 - AUGUST C.S. - ROSEN F.S. - FILLER R.M. - JANEWAY C.A. -
MARKOWSKI B. and KAY H.E.M. -
Implantation of a foetal thymus restoring immuno-
logical competence in a patient with aplasia.
Lancet, 2, 1210 - 1968

19 - BINET J.L. -
Les lymphocytes : morphologie - circulation
Le sang B. DREYFUS - 41 - 44 -
Ed. Flammarion - 1971

20 - CLEVELAND W.W. - FOJEL B.J. - BROWN W.T. and KAY H.E.R. -
Foetal thymic transplant in a case of di George's
syndrome.
Lancet, 2, 1211 - 1968

21 - COOPER M.D. - PETERSON R.D.A. - SOUTH M.A. and GOOD R.A. -
The functions of the thymus system and the bursa
system in the chicken.
J. Exp. Med. 75, 123 - 1966

22 - EVERETT N.B. - CAFFREY R.W. and RIEKE W.O. -
Recirculation of lymphocytes.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 113, 887 - 1964

23 - GLUCKMAN E. -

Fonctions des lymphocytes.

Le sang B. Dreyfus 44-47 - 1971

24 - GOOD R.A. - PETERSON R.D.A. - FINDSTAD J. et GABRIELSEN A.E.-

Morphologic studies of the development of lymphoid tissues.

Series Haematol. 8, 1, - 1965

25 - GORDON I. and Mc LEAN L.D. -

A lymphocyte stimulating factor produced in vitro.

Nature, 208, 795 - 1965

26 - HITZIG W.H. et BODMER P. -

Développement et troubles des fonctions immunologiques.

Gaz. Méd. 76, 1119-1128 - 1969

27 - NEZELOF C. -

Les carences immunitaires.

Rev. Prat. 21, 3279-3284 - 1971

28 - PEREY C. - FROMMEL D. et GOOD R.A. -

Développement du système lymphoïde.

Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 14, 925-931 - 1969

29 - SCHOOLEY J.C. and SHREWSBURY M.M. -

The thymus and the recirculating lymphocyte pool.

- 366-376

In. the lymphocyte in immunology and haemopoiesis.

Arnold, London - 1967

Thymus et réactivité immunitaire

30 - ADA G.L. -

Antigen Binding cells tolerance and immunity.

Transplant Rev. 5, 105-129 - 1970

- 31 - AMOS H.E. and LACHMANN J.P. -
The immunological specificity of a macrophage
inhibitor factor.
Immunology, 12, 269-278 - 1970
- 32 - BURNET -
The clonal selection theory of acquired immunity.
Unid. Press., Cambridge 1959
- 33 - BOAK J.L. - MITCHISON N.A. - PATTISSON P.H. -
The carrier effect in the secondary response to
hapten protein conjugates.
III Europ J. Immunol. 1, 63 - 1971
- 34 - BRITTON S. - MITCHISON N.A. - RAJEWSKI K. -
The carrier effect in the secondary response to
hapten protein conjugates.
IV Europ, J. Immunol. 1, 65 - 1971
- 35 - CHEERS C. - BREITNER J.C.S. - LITTLE M. - MILLER J.F.A.P. -
Cooperation between carrier - reactive and hapten
sensitive cells in vitro.
Nature, 232, 248 - 1971
- 36 - CLAMAN H.N. - CHAPERON E.A. -
Immunologic complementation between thymus and
marrow cells.
Transplant Rev. I, 92 - 1969
- 37 - COHN Z.A. -
The structure and function of monocytes and macro-
phages.
Advances in Immunology 9, 164 - 1968
- 38 - DE KRONONG J. - DOOREN L. - VAN BELKUM D. - VAN ROOD J. -
DICKE K. and RADL J. -
Transplantation of bone marrow cells and foetal
thymus in an infant with lymphopenic immunological
deficiency.
Lancet 1, 1223 - 1969

- 39 - DWYER J.M. and MAC KAY J.M. -
Antigen binding lymphocytes in human blood.
Lancet 1, 1647 - 1970
- 40 - EVANS R. - ALEXANDER P. -
Cooperation of immune lymphoid cells with macrophages in tumour immunity.
Nature 228, 620 - 1970
- 41 - GECZY A.F. and BAUMGARTENA -
Lymphocyte transformation in contact sensitivity.
Immunology 19, 189-204 - 1970
- 42 - GOOD R.A. - FINSTAD J. - GEWURZ H. - COOPER M.D. et
POLLARA B. -
The development of immunological capacity in phylogenetic perspective.
Amer. J. Disc. Child 114, 447 - 1967
- 43 - GOUST J.M. - MOULIAS R. - BERTHAUX P. -
Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire mis en évidence in vitro chez l'homme.
Rev. Prat. 21, 3291-3303 - 1971
- 44 - GREAVES M.F. -
Biological effects of anti-immunoglobulin evidence for immunoglobulin receptors on T and B lymphocytes.
Transplant Rev. 5, 45-75 - 1970
- 45 - HARDY M.A. - ZISBLATT M.-LEVINE N. - GOLDSTEIN A.L. -
LILLY F. - WHITE A. -
Reversal by thymosin of increased susceptibility of immunosuppressed mice to Moloney sarcoma virus.
Transplant Proc. 3, 926 - 1971
- 46 - KAY H.E. -
Stats of immune deficiency.
Rev. Europ. et Clin. Biol. 15, 249 - 1970

- 47 - LORTHOLANY P. et BIEBOLD J. -
Monocytes et système réticulo-endothélial.
Le sang B. Dreyfus 47-53 - 1971
- 48 - MAKELA G. -
Analogies between lymphocytes and the resulting
antibodies.
Transplant Rev. 5, 3-18 - 1970
- 49 - MARVAS C. -
Le plasmocyte structure et fonction.
53-57
Le sang B. Dreyfus - 1971
- 50 - MARVAS C. et BURTIN P. -
Tumeurs thymiques et immunité.
204-214.
Pathologie du thymus chez l'adulte.
Masson et Cie Editeurs
- 51 - MILLER J.P.A.P. and OSABA D. -
Current concepts of the immunological function of
the thymus.
Physiol. Rev. 47, 437 - 1967
- 52 - MILLER J.F.A.P. and MITCHELL C.F. -
Interaction between thymus cells and bone marrow
cells in response to antigenic stimulation in Ciba
Foundation
Symposium : control processus in multicellular
organisms, Churchill, Edt. - 1970
- 53 - MILLER J.F.A.P. and MITCHELL G.F. -
The thymus and the precursors of antigen reactive
cells.
Nature, 216, 659 - 1967

- 54 - MILLER J.F.A.P. - MITCHELL G.F. -
Cell to cell interaction in the immune reponse.
Transplantation Proc. 1, 535 - 1969
J. Exp. Med. 131, 675 - 1970
- 55 - MOULIAS R. et BERTHAUX P. -
Les populations cellulaires responsables de la
réponse immunitaire.
Rev. Prat. 21, 839-859 - 1971
- 56 - NUSSENZWEIG V. - BIANCO C. - DUKORP -
Membrane receptors for antigen antibody-complement
complexes on lymphocytes. - 75 -
In "Cell interactions and receptor antibodies in
immune responses - Acad. Press - 1971
- 57 - PLAYFAN J.H. -
Cell cooperation in the immune reponse.
Clin. Exp. Immunol. 8, 839 - 1971
- 58 - RAFF M.C. - WORTIS H.H. -
Thymus dependance of theta bearing cells in the
peripheral lymphoid tissues of mice.
Immunology, 18, 931 - 1970
- 59 - ROITT J.M. - GREAVES M.F. - TORRIGIANI G. - BRASTOFF J.
and PLAYFAIR J.H.L. -
The cellular basis of immunological reponses.
Lancet 11, 367-371 - 1969
- 60 - SERRON B. -
La coopération cellulaire.
Journal Med. Montpellier 7, 281-297 - 1972
- 61 - UNANUE E.R. - ASKUNAS B.A. -
Immunology 15, 28 - 1968
- 62 - WIGZELL H. -
Specific fractionation of immuno competent cells
transplant. Rev. 5, 76-104 - 1970

Thymus et tolérance

- 63 - AZAR M.M. - YUNIS E.J. - PICKERING P.J. and GOOD R.A. -
On the nature of immunological tolerance
Lancet, 1, 1279-1281 - 1968
- 64 - BURNET F.M. -
The concept of immunological surveillance.
Progress in experimental Tumour Research 13, 1-28 - 1970
- 65 - BERTHAUX R. et MOULIAS R. -
- Le concept d'autoimmunité.
Rev. Prat. 21, 3267-3276 - 1971
- Thymus et troubles des fonctions immunitaires.
Rev. Prat. 21, 3727-3747 - 1970
- 66 - GERBAL A. - HOMBERG J.C. - ROCHANT H. - PERRON L.
et GALMON Ch. -
Les autoanticorps d'anémies hémolytiques acquises.
Analyse de 234 observations.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 8; 155 - 1968
- 67 - GERBAL A. - HOMBERG J.C. - ROCHANT H. - PERRON L. et
SALMON Ch. -
Les autoanticorps d'anémies hémolytiques acquises
nature-spécificité-intérêt clinique et mécanisme
de formation.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 8, 351 - 1968
- 68 - HOMBERG J.C. -
Les anticorps antitissus en pathologie humaine.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 10, 339 - 1970
- 69 - HOMBERG J.C. et GALMON Ch. -
Etude immunologique des autoanticorps antiérythrocytes. - p. 93
Les anémies hémolytiques, rapports présentés au
38ème Congrès Français de Médecine, Beyrouth 1971
Masson - 1971

- 70 - ISAKOVIC K. - SMITH S.B. - and WASKMAN B.H. -
Rôle of the thymus in tolerance.
J. Exp. Med. 122, 1103 - 1965
- 71 - RENOUX R. -
Tolerance immunitaire.
Rev. Prat. 21, 903-916 - 1971
- 72 - ROCHANATH -
Anémies hémolytiques auto-immunes.
Le sang - Dreyfus - 1971
Flammarion p. 351-358
- 73 - SALMON Ch. -
Les phénomènes immunitaires en hématologie.
Rev. Prat. 22, 2199-2211 - 1972
- 74 - SALMON Ch. et HOMBERG J.C. -
Les anticorps associés au cours des anémies hémolytiques acquises avec autoanticorps - p. 83
Les anémies hémolytiques, rapports présentés au
38 ème Congrès Français de Médecin - Beyrouth 1971
Masson - 1971
- 75 - SCOTT D.W. and WAKSMAN B.M. -
Mechanism of immunologic tolerance induction of
tolerance to bovine globulin by injection of antigen into intact organism vitro.
J. Immunol. 102, 347-354 - 1969
- 76 - SELIGMANN M. et CONNATA -
Syndrome auto-immunitaire en clinique humaine.
Ann. Inst. Pasteur 118-483 - 1970

Thymus et Myasthénie

- 77 - ADNER M.M. - ISE C. - SCHWAB R. - SHERMAN J.D. and DAMESHEK W.
Immunologic studies of thymectomized and no thymectomized patients with myasthenia gravis.
Annals of the New York Academy of Sciences
135, 536-548 - 1966
- HALE J.F. and SCOWEN E.F. -
Thymic tumours, their association with myasthenia gravis.
Lloyd Luke, Edit. Londres - 1967
- 78 - GAMBIER J. -
La myasthénie.
Bailliers Edit. Paris - 1968
- 79 - CASTAIGNE P. -
Thymus et myasthénie
Rev. Prat. 21, 3795-3807 - 1970
- 80 - CASTAIGNE P. - GAMBIER J. - MASSON M. -
Myasthénie et tumeurs thymiques.
p. 155-170
Pathologie du thymus chez l'adulte.
Masson et Cie Editeurs - 1969
- 81 - DELOBEL M. -
Contribution à l'étude de la myasthénie associée à des anomalies thymiques.
Thèse - Nantes - 1968- 969
- 82 - GOLDSTEIN G. -
Thymus and myasthenic gravis.
Lancet 11, 119-122 - 1968
- 83 - GOLDSTEIN G. -
The thymus and neuromuscular function.
Lancet 11, 119-122 - 1968

84 - LE BRIGAND -

Où en est le traitement chirurgical de la myasthénie
par la thymectomie ?

Presse Méd. 76, 1667 - 1968

85 - LEGG M.A. and BRADY W.J. -

Pathology and clinical behaviour of thymomes a
survey of 51 cases.

Cancer 18 : 1131-1144 - 1965

86 - LENORMAND Y. - STERIN D. - BARGE J. - BOIVIN P. ..

Myasthénie, thymome, érythroblastopénie
désordres immunitaires multiples et hépatite cyto-
lytique cirrhogène chez un même malade.

Sem. Hop. Paris 12, 887-892 - 1972

87 - MC FARLIN D.E. - BARLOW M. and STRAUSS A.J.C. -

Antibodies to muscle and thymus in nomyoasthenic
patients with thymoma.

New England J. Méd. 275, 1321 - 1966

88 - MC FARLIN D.E. - BARLOW M. - and STRAUSS A.J.L. -

Antibodies to muscle and thymus.

The new England Journal of Medecine 275, 1321,1325 - 1966

89 - MC FARLIN D.E. - ENGEL W.K. and STRAUSS A.J.L. -

Does myasthenic serum bind to the neuromuscular
junction.

Annales of the New York Academy of Sciences
135, 656-666 - 1966

90 - MC KAY I.R. and GOLDSTEIN G. -

Thymus and muscle

Clin. Exp. Immunol. 2, 139-140 - 1967

91 - NOUAILHAT F. et MARCEL G.A. -

Syndrome myasthéniques et pathologie du thymus.

Gaz. Méd. 76, 1147-1161 - 1969

- 92 - OOSTER HUISS M.J.G. -
Studies in myasthenia gravis.
A clinical study of 180 patients.
Journ. Neurol. Sciences, 1, 512 - 1964
- 93 - OSSERMAN K.E. -
Améliorations obtenues par la corticothérapie dans
les cas de myasthénie grave.
Vie Méd. 48, 73-75 - 1967
- 94 - PASSOUANT P. -
Thymus et myasthénie
Poumon et Coeur, 33, 981-994 - 1967
- 95 - SIMPSON J.A. -
Immunological disturbances in myasthenies gravis.
J. of Neurol. 27, 485 - 1964
- 96 - STRAUSS A.J.L. et VAN DER GELD H.V.R. -
The thymus and human diseases with auto-immune
concomitants with special reference to myasthenia
gravis.
p. 416-448
The Thymus Ciba Foundation Symposium - 1966
- 97 - VAN DER GELD H.V.R. et STRAUSS A.J.L. -
Myasthenia gravis : immunological relationship
between striated muscle and thymus.
Lancet 1, 57 - 1966
- 98 - WOOLF A.L. -
Morphology of the myasthenic neuro-muscular junction
Annals of the New York Academy of Science
135, 35-36 - 1966

Thymus et érythroblastopénie

- 99 - ALBERT S. - WOLF P.L. - PRYJMA I. and VAQUEZ J. -
Erythropoiesis in the human thymus.
p. 416-448
In "the thymus"
Ciba Foundation Symposium - 1966
- 100 - BAUDOUIN J. - DEZILE G. - JOBARD P. - LAVANDIER M.
et JACQUET J.M. -
Thymome et érythroblastopénie.
Analyse de 57 observations.
Presse Méd. 76, 13-15 - 1968
- 101 - BOUSSER J. - BILSKI-PASQUIER G. - BERNADOU A. - REYES F. -
Tumeur du thymus chez l'adulte.
p. 171-182
Masson et Cie Editeurs - 1969
- 102 - CASTAIGNE P. - LHERMITE F. - ESCOURELLE R. - MARTIN M.
and BINE J.L. -
Myasthénie tumeur thymique et anémie aplasique.
Rev. Neurol. 105, 373 - 1961
- 103 - DREYFUS B. - AUBERT P. - PATTE D. - FRAY A. et
LE BOLOCH-COMBRISSE -
Erythroblastopénie chronique et tumeur du thymus.
Nouv. Rev. Fr. Hémato. 2, 739-776 - 1962
- 104 - HIRST E. and ROBERTSON T.I. -
The syndrome of thymoma and érythroblastopenie
anemia.
A Review of 56 cases including 3 case reports.
Medecine 46, 225-264 - 1967
- 105 - JEPSON J.H. and LOWENSTEIN L. -
Inhibition of erythropoiesis by a factor present
in the plasma of patients with erythroblastopenia.
Blood, 27 - 425 - 1966

- 106 - KRENTZ S. and KAO V. -
Red cell aplasia : demonstration of plasma inhibitor
to heme synthesis and antibody to erythroblast nuclear.
Clin. Res. 15, 283 - 1967
- 107 - MURAY W.D. and WEBB J.N. -
Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and
pure red cell aplasia.
A Mer. J. Med. 41, 974 - 1966
- 108 - RADEMECKER M. - OGER A. - LAMBERT P.H. et MESSENS Y. -
Erythroblastopénie et tumeur du thymus.
Presse Méd. 72, 1115-1118 - 1964
- 109 - RIVER G.L. -
Erythroid aplasia following thymectomy.
(report of a case with a positive lupus erythematosus
cell preparation and elevated plasma erythropoietin
level).
J.A. Med. Ass. 197, 726 - 1966
- 110 - ROGERS B.H. - MASSALIGOD J.R. and BLAZEK N.V. -
Thymoma associated with pancytopenia and hypogamma-
globulinemia (report of a case and review of the
litterature).
Amer. J. Med. 44, 154 - 1968
- 111 - SIGUIER F. - BETOURNE C.L. - MATHE G. - CAQUET R. -
MILHAUD A. et KAHN T. -
Erythroblastopénie pure, révélatrice d'une tumeur
du thymus.
Echec de la thymectomie.
Association tumeur thymique aplasie médullaire.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 75, 913 - 1959

Thymus et hypogammaglobulinémie

112 - CHAPIN M.A. -

Benign thymoma refractory anemia and hypogammaglobulinemia case report.

J. Maine M.A. 56 83 - 1965

113 - CRABBE P.A. and HEREMANS J.F. -

Lack of gamma A immunoglobulin in serum of patients with steatorrhea.

Gut. 7, 119-127 - 1966

114 - CONN H.O. and QUINTILIANI R. -

Severe diarrhea controlled by gammaglobulin in a patient with agammaglobulinemia, amyloidoses and thymoma.

Ann. Int. Med. 65, 528 - 1966

115 - DOUGLAS S.D. - GOLDBERG L.S. and FUDENBERG H.H. -

Clinical, serologic and leukocyte function studies on patients with idiopathic acquired agammaglobulinemia and their families.

Amer. J. Méd. 48, 48 - 1970

116 - GAFNI J. - MICHAELI D. and HELLER H. -

Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma.

Report of two cases and review of the literature.

New England J. Med. 263, 536 - 1960

117 - GODFREY S. -

Thymoma with hypogammaglobulinemia in an identical twin.

Brit. M. J. 1, 1159 - 1964

118 - GOOD R.A. -

Agammaglobulinemia a provocative experiment of nature.

Bull. Univ. Minnesota Hosp. 26, 1-19 - 1954

119 - LISCHER H.W. and Di GEORGE A.M. -

Rôle of the thymus in humoral immunity
Lancet, 11, 1044-1049 - 1969

120 - MARVAS C. et BURTIN P. -

Tumeurs thymiques et immunité.
p. 205-214
Pathologie du thymus chez l'adulte
Masson et Cie Editeurs, 1969

121 - MIGUERES J. - PAILLAS J. - DUCOS J. - JOVER A.

et TREMOULET M. -
Thymome malin et syndromes associés : myasthénie,
carence en anticorps, syndrome d'auto-immunisation,
Syndrome hématologique.
Sem. Hop. Paris, 44, 2809 - 1968

122 - NEZELOF C. -

Les aplasies thymiques et leur rôle dans les syndromes
immunodéficitaires.
Rev. Prat. 21, 3829-3836 - 1970

123 - NEZELOFF C. -

Les carences immunitaires.
Rev. Prat. 21, 3279-3284 - 1971

124 - ROGERS B.H.G. - MANALIGOD J.R. and BLAZEK W.V. -

Thymome associated with pancytopenia and hypogamma-
globulinemia.
Report of a case and review of literature.
Amer. J. Med. 44, 154 - 1968

125 - TURIAF J. - BATTESTI J.P. - Melle MENAULT M; - LE BRIGAND H.

Thymome et hypogammaglobulinémie (à propos de deux
nouvelles observations).
Ann. Méd. Interne 121, 855-865 - 1970

- 126 - SAEFESSER F. et ZOUPANOS G. -
Thymome et carence immunitaire acquise en immunoglobines.
Ann. Chir. Thorac. Car, 7, 1167 - 1968
- 127 - SCHMITZ J. - CARON J. CABANES J. - JOLY C. - SELIGNANN M
et AUSSANAIRE M. -
Hypogammaglobulinémie profonde congénitale avec lymphopénie.
Presse Méd. 78, 377 - 1970
- 128 - SHERMANN J.D. - BARRAS J.S. - EDWARDS T.L. - Mc MAHON H.E.
and PETTERSON J.F. -
A syndrom of diarrhea, thymoma and hypogammaglobulinemia.
Gastro Enterology 51, 681 - 1966

Thymus et carcinogénèse

- 129 - AMIEL J.L. -
Immunité et cancer.
Rev. Prat. 22, 2247-2264 - 1972
- 130 - GREENE H.N. -
An immunological concept of cancer :
a preliminary report.
Brit. Med. J. 2, 1374 - 1954
- 131 - JACQUES V. - SOUADIHAN M.D. - MURRAY N. - SIL VERSTEINT M.D.
and JACK L. - TITUS M.D. -
Thymoma and cancer.
Cancer 22, 1221-1224 - 1968
- 132 - HAYWOOD G.R. and Mc KHANN C.F. -
Antigenic specificities on murine sarcoma cells
Reciprocal relationship between normal transplantation
antigen and tumor. Specific immunogenicity.
J. Exp. Med. 133, 1171 - 1971

- 133 - HOERNI B. and LAPORTE G. -
Immunological disorders in the aetiology of lympho-
reticular neoplasms.
Europ J. Clin. Biol. 15, 841 - 1970
- 134 - MACHLER B.F. -
Rôle of soluble lymphocytes mediators in malignant
tumor destruction.
Lancet, 11, 297 - 1971
- 135 - MARMASSE Cl. -
Chemical nature of free reture an antitumour agent
Nature 209, 1346-1347 - 1966
- 136 - SCHWARTZ R.S. - BELDOTTI L. -
Malignant lymphomas following allogenic disease :
transition from an immunological to a neoplastic
disorder.
Sciences 149, 1511 - 1965
- 137 - SZENT-GYORGYI A. - HEGYELIA and Mc LAUGHLIN - JANE A. -
Constituents of the thymus gland and their relation
to growth, fertility, mustle and cancer.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 48, 1439-1442 - 1962
- 138 - THOMAS J. - LEHAR M.D. and JEROME L. - HEARD M.D. -
Agammaglobulinemia and thymoma associated with
nonthymic cancer.
Cancer 25, 875-879 - 1970
- 139 - TING R.C. and LAW L.W. -
Thymic function and carcinogenesis.
In : Progress in experimental tumor research.
p. 165-191 - 1967

Thymus et affections hématologiques

140 - AISENBERG A.C. -

Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease.

J. Clin. Invest. 41, 1964 - 1962

141 - BERNADOU A. -

Maladie de Hodgkin et immunité - Entretiens de Bichat, Médecin, Expansion Scientifique Franç. Edit. Paris, 457 - 1968

142 - ANDERSON et VYE -

Dysproteinemia of the myeloma type associated with a thymoma.

Ann. Inter. Medecin 141-148 - 1967-66

143 - BERNIER G. -

Structure of human immunoglobins : myeloma proteins as analogues of antibody.

Progress in allergy 14, 1 - 1970

144 - BOUSSER J. - BILSKI-PASQUIER G. - BERNADOU A. - REYES F. -

Tumeurs du thymus et affections hématologiques.

p. 171-203

Pathologie du thymus chez l'adulte.

Masson et Cie Editeurs - 1969

145 - COHEN S.M. and WAXMAN S. -

Myasthenia gravis, chronic lymphocytic leukemia and autoimmune hemolytic anemia.

"a spectrum of thymic abnormalities" ?

Arch. Inter. Med. 120, 717 - 1967

146 - DANON F. et CLAUVEL J.P. -

Les immunoglobines monoclonale I_gG et I_gA en l'absence de maladie de Kahler avérée.

p. 310

Le Sang Dreyfus - Flammarion - 1970

- 147 - EAST J. - SOUSA M.A.B. - PARROTT D.M.V. -
Immunopathology of NZB mice.
Transplantation 3, 711 - 1965
- 148 - DUMONT J. et BERNARD J. -
Thymus et hémopathies.
Rev. Prat. 21, 3809-3816 - 1970
- 149 - DUPLAN J.F. -
Rôle du thymus dans les leucoses de la souris.
Path. et Biol. 11, 917 - 1963
- 150 - GADRAT J. - DELANDE A. - TALLEC Y.L. et MOREAU C.
Tumeurs du thymus à structure pseudo-Hodgkinienne.
Presse Méd. 71, 1363 - 1963
- 151 - GILBERT E.F. - HARLEY G.B. - ANIDOV - MENGOLI H.F. -
HUGUES J.T. -
Thymoma, plasma cell myeloma, red cell aplasia
and malabsorption syndrome.
Americ J. Med. 44, 820-828 - 1968
- 152 - GROSS L. -
Development of myeloid leukemia in thymectomized
C₃H mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 103, 509 -- 1960
- 153 - GROSS L. -
Effect of thymectomy on development of leukemia
in C₃H mice inoculated with leukemic "passage"
virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med 100, 325-328 - 1959
- 154 - HOMES M.C. - BURNET F.M. -
The natural history of an autoimmune disease in
NZB mice.
Ann. Intern. Med. 59, 265 - 1963

- 155 - KAPLAN H.S. - SMITHERS D.W. -
Autoimmunity in man and homologous disease in mice
in relation to the malignant lymphomas.
Lancet 2, 638 - 1959
- 156 - KUNII A. - FURTH J. -
Inhibition of lymphoma induction in virus infected
rats by thymectomy.
An affinity of the lymphoma virus for myeloid cells
Cancer Res. 24, 493 - 1964
- 157 - LAW L.W. and MILLER J.H. -
The influence of thymectomy on the incidence of
carcinogen-induced leukemia in stain DBA mice.
J. Nat. Cancer Inst. 11, 425,438 - 1950
- 158 - LINDSTROM et Coll. -
Thymoma associated with multiple myeloma.
Arch. Int. Med. Vol 122, 526-530 - 1968
- 159 - MARY M. -
Les tumeurs hodgkiniennes retrosternales.
Thèse - Paris 1968
- 160 - MASTERS J.M. and SPURLING C.L. -
Induction of auto-immune hemolytic disease by
diffusible substances from the thymus of NZB/BL mice.
Blood, 30, 569-575 - 1967
- 161 - MELLORS R.C. -
Autoimmune disease in NZB mice.
Autoimmunity and malignant lymphoma.
Blood 27, 435 - 1966
- 162 - METCALF D. - WIADROWSKI M. and BRADLEY R. -
Analysis of the role of the thymus in leukemia
development with the use of thymectomy and thymus
grats.
Nat. Cancer Inst. Mongr. 22, 711 - 1966
Rich M.A. et MOLONEY J.B. Edit. - 1966

163 - MILLER J.F.A.P. -

Analysis of the thymus influence in leukae mogenesis
Nature 191, 248-249 - 1961

164 - MILLER D.G. -

Immunological deficiency and malignant lymphoma.
Cancer 20, 579 - 1967

165 - SELIGMANN M. -

Les globulines myelomateuses ne sont pas pathogno-
noniques de la maladie de Kahler.
Presse Médic. 75, 1631-1632 - 1967

166 - TACQUET A. - GOUDEMANT M. - DELACROIX R. - LEDUC M. -
DEVULDER B. et DOUFFOURY G. -

Tumeurs thymiques à structure lymphogranulomateuse.
Presse Méd. 74, 803 - 1966

167 - THOMSON A.D. -

Discussion on the possible significiance of the
thymic origin of Hodgkin's disease.
Proceedings Royal Society of Med. 49, 97 - 1956

168 - SVET-MOLDAVSKY G.S. -

Is Hodgkin's disease a syndrome of hypothyism ?
Nature, 209, 1327 - 1966

---:---:---:---

"Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

